

THESIS

MUNICH

1966

**Komplikationen nach Pockenschutzimpfung:  
Zentralnervöse und vegetative  
Funktionsstörungen**

MARIA HELMING

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Bayerischen Landesimpfanstalt München  
Direktor: Prof. Dr. A. Herrlich

Komplikationen nach Pockenschutzimpfung:  
Zentralnervöse und vegetative Funktionsstörungen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Maria Helming  
aus  
Neubeckum/Westf.  
München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. H. Stickl

Coreferent:

Dekan: Professor Dr. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1966

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                    |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <u>E i n l e i t u n g</u> . . . . .                                                                               | Seite 5 |
| Abgrenzung der Problematik. . . . .                                                                                | 5       |
| Die Pockenschutzimpfung: ein infektiös-toxisches und infektiös-allergisches Krankheitsgeschehen . . . . .          | 6       |
| Pockenschutzimpfung und bakterielle Superinfektion: Infektionssynergismus, Toxinsynergismus. . . . .               | 8       |
| Das infektiös-toxische Syndrom. . . . .                                                                            | 9       |
| Die Pathogenese infektiös-toxischer Schädigungen. . . . .                                                          | 11      |
| <u>E i g e n e B e o b a c h t u n g e n</u> . . . . .                                                             | 13      |
| Altersverteilung und Sterblichkeit bei Erstimpfungen nach der Pockenschutzimpfung . . .                            | 13-14   |
| Die Rolle der Vorbelastung. . . . .                                                                                | 14      |
| A: <u>Die Pockenschutzimpfung als direkte Ursache kindlicher Erkrankungen.</u> . . . . .                           | 17      |
| I: Die postvaccinale Enzephalitis. . . . .                                                                         | 17      |
| a: Die postvaccinale Enzephalitis ohne zusätzlichen Infekt. . . . .                                                | 19      |
| Die Rolle der Nachkrankheiten . . . . .                                                                            | 20-22   |
| Das infektiös-toxische Syndrom. . . . .                                                                            | 22-24   |
| b: Die postvaccinale Enzephalitis und ihr Zusammentreffen mit leichteren bakteriellen Begleitinfektionen . . . . . | 25      |
| Die Rolle der Nachkrankheiten . . . . .                                                                            | 26-27   |
| Das infektiös-toxische Syndrom. . . . .                                                                            | 27-29   |
| II: Vegetative Regulationsstörungen bei verstärkter Impfreaktion . . . . .                                         | 30      |
| B: <u>Die Pockenschutzimpfung mit bakterieller Superinfektion.</u> . . . . .                                       | 32      |
| Die Rolle der Vorbelastung. . . . .                                                                                | 33-34   |
| Sterblichkeit . . . . .                                                                                            | 33-34   |
| Infektiös-toxisches Syndrom und der Begriff "Toxische Enzephalose". . . . .                                        | 34-39   |
| Die Pockenschutzimpfung mit anschließender bakterieller Meningitis . . . . .                                       | 40      |
| Die Pockenschutzimpfung mit anschließender Virusinfektion. . . . .                                                 | 41      |

|                                                                                                                                        |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| C: <u>Die Pockenschutzimpfung als Realisationsfaktor für ein latentes Zerebralleiden oder eine angeborene Krampfdiathese</u> . . . . . | 43    |
| I: Die Pockenschutzimpfung bei Kindern mit angeborenen oder perinatal erworbenen Zerebralschäden. . . . .                              | 43    |
| II: Fieberkrämpfe im Anschluß an die Pockenschutzimpfung . . . . .                                                                     | 44    |
| Altersverteilung . . . . .                                                                                                             | 45-46 |
| D: <u>Erkrankungen, die zufällig mit der Pockenschutzimpfung zusammenfielen</u> . . . . .                                              | 47    |
| Kasuistik. . . . .                                                                                                                     | 48-57 |
| E: <u>Erkrankungen bei Wiederimpfungen</u> . . . . .                                                                                   | 57    |
| Kasuistik. . . . .                                                                                                                     | 58-61 |
| F: <u>Erkrankungen bei überalterten Erstimpfungen</u> . . . . .                                                                        | 61    |
| Die postvaccinale Enzephalitis . . . . .                                                                                               | 61-63 |
| Erkrankungen ohne Zusammenhang mit der Pockenschutzimpfung . . . . .                                                                   | 63    |
| Kasuistik. . . . .                                                                                                                     | 66-70 |
| Überblick über die einzelnen Unterkapitel . . . . .                                                                                    | 71    |
| <u>D i s k u s s i o n</u> . . . . .                                                                                                   | 74    |
| <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u> . . . . .                                                                                         | 87    |
| Literaturverzeichnis . . . . .                                                                                                         | 88    |

## E i n l e i t u n g

Seit Bestehen der Pockenschutzimpfung ist über die Impfreaktion und die während und im Anschluß auftretenden Komplikationen vielfach berichtet worden (Zusf. Darst.: s. HERRLICH; LENTZ und GINS; u.a.). Jeder neue Bericht stellt, soweit er sich auf rein klinische Daten beschränkt, eine Wiederholung des schon Bekannten dar. Dennoch ergeben sich neue Aspekte, die bedingt sind durch neuere Erkenntnisse der Virologie, durch neue Theorien und Befunde im infektiös-allergischen Ablauf einer Infektionskrankheit und schließlich auch durch die veränderte therapeutische Situation. Erst in den letzten ein bis zwei Jahrzehnten ist eine schnell wirkende antibakterielle Behandlung möglich geworden, und erst in dieser Zeit wurde durch Cortison und seine Derivate und bei der Pockenschutzimpfung durch Entwicklung von spezifischen Vakzineantisera und des Vakzineantigen die Möglichkeit geschaffen, in die mehr oder weniger spezifischen Reaktionen bei Infektionskrankheiten einzugreifen. Die gefürchteten bakteriellen Superinfektionen der Pockenschutzimpfung konnten vor allem besser beherrscht werden. Damit wird immer wieder eine Aufschlüsselung von beobachteten Erkrankungen nach der Pockenschutzimpfung notwendig, die der neuen klinischen Situation gerecht wird.

Die folgenden Untersuchungen gründen sich also ausschließlich auf klinische Beobachtungen; sie sind die praktische Anwendung theoretischer Erkenntnisse, und sie haben letztlich das Ziel, herauszufinden, ob eine Prophylaxe von Impfschädigungen und -komplifikationen nach dem augenblicklichen Kenntnisstand und ohne neue Entwicklung spezieller Impfmethoden möglich ist. Die experimentell-virologischen Erkenntnisse der neueren Zeit werden in der vorliegenden Untersuchung nur soweit erwähnt, als sie für das Verständnis der klinischen Untersuchung unbedingt erforderlich sind.

Eine solche Untersuchung bedingt, daß auch die während des Kindesalters gegebenen altersabhängigen Besonderheiten berücksichtigt werden müssen; denn die Pockenschutzimpfung findet fast ausschließlich im frühen Kindesalter statt.

Die Pockenschutzimpfung nimmt bekanntlich im Hinblick auf mögliche infektiös-toxische Schädigungen eine Sonderstellung ein: Einmal handelt es sich um eine akute Infektion mit einem vermehrungsfähigen Virus, wobei neben direkten Zellschädigungen auch infektiös-toxische Einflüsse zur Wirkung kommen können; sodann handelt es sich um eine Infektionskrankheit mit einem normierten Reaktionsablauf (sog. "zyklische Infektionskrankheit"). Diese auch als "Reaktionskrankheiten" (desgl. Masern, Varicellen u.a.) bezeichneten Infektionskrankheiten werden in ihrer Eigenart und dem zeitlichen Ablauf der verschiedenen Krankheitsstadien nicht zuletzt durch infektiös-allergische Reaktionsmechanismen geprägt (zusf. Darst. s.b. A. HERRLICH, sowie F.O. HOERING). So ist z.B. die Area eine der Ausdrucksformen der infektiös-allergischen Reaktion. Doch auch die gesamten Abwehrreaktionen des Körpers werden beeinflußt: neben einer initialen, wahrscheinlich vom vierten bis siebten Tag p.V. zu datierenden Reizphase, kommt es danach zu einer Senkung der allgemeinen Widerstandskraft des Körpers - speziell hier: zu einer Schwächung der Abwehrbereitschaft gegenüber sekundären bakteriellen Infekten. Die Senkung der Resistenz infolge infektiös-allergischer Beeinflussung des mesenchymalen Abwehrapparates kann aber auch zum Angehen anderer Viruskrankheiten führen. Am bekanntesten ist die Provokation einer Poliomyelitis; von weiterer Bedeutung ist das Beispiel der Reaktivierung einer latenten, scheinbar abgeheilten Toxoplasmose.

Die lebhafte und unmittelbare vegetative Ansprechbarkeit des Kindes kann bei Infektionskrankheiten mit direkter infektiös-toxischer Komponente und mit infektiös-allergischen Reaktionsabläufen in besonderem Maße den klinischen Verlauf prägen. An zahlreichen anderen Infektionskrankheiten wurden in den letzten Jahren auch entsprechende Beobachtungen gemacht (STICKL, H., E. SCHMIDT und N. COLACOV, 1964). Ähnliche Untersuchungen, die sich auf ein größeres Beobachtungsgut stützen fehlen jedoch bei der Pockenschutzimpfung. Da jede Infektionskrankheit ihre Eigenheiten hat

und die Übernahme eines für alle kindlichen Infektionen gültigen Schemas nicht möglich ist, ergab sich die Notwendigkeit, auch für die Pockenschutzimpfung die erwähnten Gesichtspunkte durch klinische Untersuchungen nachzuprüfen. Diese Notwendigkeit wird besonders dem Gutachter deutlich, der zu entscheiden hat, ob es sich bei einer Erkrankung mit ausgeprägten vegetativen und zentralnervösen Symptomen

um eine verstärkte Impfreaktion bei einem vegetativ besonders labilen Kind,

um einen infektiös-toxischen Ablauf der Impfreaktion mit vegetativer und zentralnervöser Symptomatik, aber ohne eigentlichen Befall des Zentralnervensystems oder

um eine postvaccinale Enzephalitis im engeren Sinne gehandelt hatte.

Insbesondere bei der in den ersten zwei Lebensjahren vorkommenden Sonderform der postvaccinalen Enzephalitis, der sogenannten "Enzephalopathie" (de VRIES), kann es fließende Übergänge geben: hier stehen ohne die charakteristische Ausprägung feingeweblicher Veränderungen Kreislaufstörungen verschiedenen Schweregrades im Vordergrund des klinischen Geschehens; sie können vom Hirnödem bis zur tödlichen Purpura cerebri reichen.

Infektiös-toxische Erscheinungen bei Viruskrankheiten setzen die Existenz eines hypothetischen Virustoxins voraus. Prinzipiell ist es schwer vorstellbar, daß ein obligater Zellparasit mit Gewebsspezifität und ohne eigenen Stoffwechsel auch fern dem Orte seiner lokalen Vermehrung zu Schädigungen führt. Nach ROUX ist ein Toxin eine biologische Substanz, die auch fern dem Orte ihrer Entstehung zu Gewebsschädigungen führt. Obgleich diese Definition auch die toxischen Erscheinungen bei Viruserkrankungen erfaßt, gelang es bisher jedoch nicht, ein spezifisches Virustoxin analog den bakteriellen Endo- oder Exotoxinen zu isolieren. Hiervon unterscheiden sich die Viruskrankheiten nach heutiger Kenntnis prinzipiell von bestimmten bakteriellen Infektionskrankheiten, wie z.B. Tetanus oder Diphtherie. Dagegen scheint bei Viruskrankheiten eine infektiös-

toxische Wirkung erst mittelbar durch eine Viruszellreaktion (s. STICKL, H., 1963) zustandezukommen. Als Beispiel sei die hier im Zusammenhang interessierende Variola major genannt: die toxischen Erscheinungen stehen in direkter Korrelation zum prozentualen Befall der Körperoberfläche; hiermit ergeben sich Parallelen zur sogenannten Verbrennungskrankheit, wo ebenfalls das Ausmaß der toxischen Schädigung vom Ausmaß der verbrannten Oberfläche abhängt.

Wenn aber eine bakterielle Infektion mit pathogenen Erregern mit der Pockenschutzimpfung zusammentrifft, kommt es durch Senkung der allgemeinen Widerstandskraft nicht nur zu einem leichteren Angehen der Sekundärinfektion (Infektionssynergismus), sondern auch zu einem besseren Wirkungsgrad bakterieller und anderer toxischer Produkte (Toxinsynergismus; s. zusf. Darst. b. STICKL, H., 1963). In neuerer Zeit ergab sich eine weitere Erklärung für infektiös-allergische und infektiös-toxische Vorgänge: bei der Pockenschutzimpfung kommt es neben der Bildung humoraler Antikörper auch zu der Entwicklung einer Gewebeallergie. Die letztere beginnt schon am dritten bis vierten Tag p.V., wie die früheren Versuche von v. PIRQUET mit Pockenschutzimpfungen zeigen. Kommt es in der virämischen Phase nach der Pockenschutzimpfung zum direkten Kontakt sensibilisierter mesenchymaler Zellen, vor allem Lymphozyten, mit dem Virus oder einem Virus-Antikörper(-Präzipitin)-Komplex, dann tritt neben direkten zelldegenerativen Wirkungen (cf. "RICHT-Phänomen" bei der Tuberkulose) bei einem Teil der reagierenden Zellen Zytolyse ein mit Freiwerden vegetativ aktiver, körpereigener Produkte (u.a. Histamin, Polypeptide) und saurer proteolytischer Fermente (s.b. E. LETTERER u.a.). Die auch der Impfpustel zugrunde liegende Nekrose geht auf solche Prozesse zurück. Damit ergeben sich gewisse Analogien in den infektiös-toxischen Auswirkungen von infektiös-allergischen Prozessen zu den Erscheinungen, wie sie auch vom SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen her bekannt sind.

Klinisch führen Infektionskrankheiten in ihren toxischen Auswirkungen neben ihrer speziellen und charakteristischen Symptomatik zu weitgehend ähnlichen Krankheitserrscheinungen, die besonders auf eine toxische Kreislauf- und Kapillarschädigung zurückgeführt werden müssen. Trotz des Vorliegens verschiedener, die Infektion verursachender Erreger werden diese Krankheitszeichen, besonders in ihrer schwereren und klinisch bedeutsameren Form, als "infektiös-toxisches Syndrom" zusammengefaßt. Die lebhafte vegetative Ansprechbarkeit des Kindes bedingt es, daß mittelbar und zum Teil auch primär vegetative und zentralnervöse Funktionsstörungen mehr oder weniger stärkeren Grades auftreten. Diese drücken sich, wie bereits erwähnt, in einer schweren und länger anhaltenden vegetativen Regulationsstörung und in einer meist vorübergehenden, doch manchmal besorgniserregende Formen annehmenden, zerebralen Symptomatik aus. Diese Krankheitserrscheinungen, ein Teil des infektiös-toxischen Syndroms, werden als "toxische Enzephalose", als "infektbedingtes malignes Syndrom" oder mit Kennzeichnung einer speziellen Ätiologie (also einer noch weiteren Unterteilung), als "Enzephaloenteritis" (KELLER, W.; O. VIVELL und D. KIENAST) bezeichnet. In diesem letzteren Falle und je nach der vorliegenden Grundkrankheit ist neben der infektiös-toxischen Schädigung auch noch mit anderen indirekten Einflüssen, die sich auf die Funktionen des Zentralnervensystems auswirken, wie z.B. Acidose, Elektrolytverschiebungen, Stoffwechselstörungen mit sekundärer Ketonämie zu rechnen. In den folgenden Untersuchungen wird auf eine weitere Unterteilung mit Ausdifferenzierung einzelner pathogenetischer Faktoren verzichtet und lediglich das Auftreten des infektiös-toxischen Syndroms in Korrelation mit dem Zusammenreffen von Virus- und Bakterieninfektionen sowie beim Versuch einer Unterscheidung von den eigentlichen postvaccinalen Enzephalitiden beschrieben.

Die Pockenschutzimpfung eignet sich besonders gut zur Beobachtung infektiös-toxischer Gesundheitsstörungen, da

- 1.) der Zeitpunkt der Impfung genau bekannt ist,
- 2.) es sich um Kinder etwa des gleichen Alters handelt,
- 3.) der Ablauf der Impfreaktion im wesentlichen normiert ist.

Für die vorliegende Untersuchung wurden Krankengeschichten von Kindern ausgewertet, die nach der Pockenschutzimpfung erkrankten. Bei der Auswertung der Krankengeschichten ergaben sich zahlreiche Überschneidungen, die sich aus der bereits genannten differentialdiagnostischen Problematik zentralnervöser Funktionsstörungen und manifester Erkrankungen ergeben. Wie von HERRLICH und SCHLEUSSING mehrfach betont wurde, ist eine sichere und endgültige Entscheidung, ob eine postvaccinale Enzephalitis vorliegt, nur mit Hilfe der histologischen Untersuchung möglich. Bei Kindern, die im Anschluß an die Pockenschutzimpfung mit zentralnervöser Symptomatik erkrankten - dies gilt besonders für die Kinder mit Fieberkrämpfen - muß die Frage, ob eine postvaccinale Enzephalitis im engeren Sinne vorlag, meist offenbleiben.

Die vorliegende Untersuchung berücksichtigt sowohl die organisch nicht manifestierten, vorübergehenden zentralnervösen und vegetativen Funktionsstörungen als auch die eigentlichen postvaccinalen Enzephalitiden.

Die vegetativen und zentralnervösen Funktionsstörungen drücken sich bei Kindern in erster Linie als Kreislauf labilität, Inappetenz, Schlafstörungen, Unruhe, Apathie, Bewußtseinstörung und Erbrechen aus. Bevor stärkere organische Symptome sich abzeichnen, fallen oft psychische Unausgeglichenheit, manchmal mit ausgesprochener, bisher ungewohnter antisozialer Einstellung zur Umgebung den Eltern auf. Inappetenz und Schlafstörungen fehlen fast nie. Mit dem Auftreten von Fieber und anderen entzündlich bedingten Erkrankungserscheinungen stehen Unruhe und Apathie, Bewußtseinstörung und Erbrechen im Vordergrund der Symptomatik. Besonders die letzteren Symptome stellen bereits manifeste zentralnervöse Krankheitszeichen dar: der Übergang

zu einer Erkrankung des Nervensystems mit dauernden organischen Schädigungen kann fließend sein (BODECHTEL).

In der Pathogenese dieser Krankheitserscheinungen greifen infektiös-toxische Schädigungen vor allem an den Kapillaren an. Bereits COHNHEIM wies 1884 auf die besondere Rolle der Venolen bei Entzündungsvorgängen hin; dementsprechend finden sich Plasmaaustritt und zelluläre Infiltrationen bevorzugt um die Venolen. Bei der altersbedingten Ödemneigung des Kleinkindes können allgemeine und lokalisierte Kreislaufstörungen bevorzugt zu Hirnödem und Hirnschwellung führen. Nach BODECHTEL traten, offenbar noch häufiger vor einigen Jahrzehnten, auch bei Erwachsenen zerebrale Kreislaufstörungen der beschriebenen Entstehungsart bis zur Ausbildung einer Purpura cerebri auf. Zwischen infektiös-toxisch bedingter funktioneller Kreislaufstörung und einer manifesten hirnorganischen Erkrankung sind folglich a l l e f l i e ß e n d e n Ü b e r g ä n g e möglich. In den sogenannten toxischen Enzephalosen und in der Enzephalopathie nach de VRIES findet dies einen weiteren Ausdruck. Die ersten klinischen Zeichen einer solchen kreislaufbedingten, entzündlichen Hirnschwellung beim Kind sind Bewußtseinsstrübung und Erbrechen. Im Kurvenverlauf des Elektroenzephalogramms zeichnen sich diese Vorgänge ebenfalls ab (GIBBS, F.A., E.L. GIBBS, P.R. CARPENTER und H.W. SPIESS; DOOSE, H. und H. CARSTENSEN; RADTKE, H.; SCHMIDT, E.; JUNG, R.). R. JUNG betont die besondere Anfälligkeit des kindlichen Gehirns gegenüber toxischen Schädigungen.

In der folgenden Untersuchung soll daher auch festgestellt werden, welche Vorbedingungen und fördernde Faktoren vorhanden sein müssen, damit vegetative und zentralnervöse Funktionsstörungen mit Krankheitserscheinungen, die bis zu den schweren Formen der Enzephalopathie bzw. toxischen Enzephalose reichen können, bevorzugt auftreten. Hierbei wurde besondere Aufmerksamkeit gewidmet:

- 1.) der Rolle bakterieller Superinfektionen,
- 2.) eventuellen Vorkrankheiten, die zu einer latenten, anders-

artigen Reaktionsbereitschaft des Zentralnervensystems geführt haben,

3.) dem Alter des Kindes.

Eine Reihe anderer Faktoren wie soziales Milieu, Heimwehreaktionen usw., die auch das Vegetativum des Kindes beeinflussen, blieben unberücksichtigt.

### E i g e n e B e o b a c h t u n g e n

Im Zeitraum von Januar 1956 bis Mitte 1964 kamen der Bayerischen Landesimpfanstalt 554 Erkrankungen im Anschluß an die Pockenschutzimpfung zur Kenntnis. Nicht mitgerechnet wurden Impfschäden bei Erwachsenen. Die überwiegende Anzahl trat nach der Erstimpfung auf (523), nur 31 Kinder erkrankten im Verlauf einer Zweitimpfung; diese Kinder sind in der folgenden allgemeinen Beschreibung nicht erfaßt. 68 Fälle konnten wegen fehlender oder unklarer Angaben nicht zur Verwertung herangezogen werden. Ferner wurden 33 Erstimpflinge, die nach der Pockenschutzimpfung an Ekzema vaccinatum, Vaccina secundaria und generalisata erkrankten, nicht bei der speziellen Beschreibung berücksichtigt, doch wohl in diesen ersten allgemeinen Teil miteinbezogen. Die Erkrankungshäufigkeit war bei Jungen und Mädchen gleich groß, doch waren Todesfälle bei männlichen Kindern häufiger. Von den 144 Todesfällen kamen 81 (56,25%) auf männliche, 63 (43,75%) auf weibliche Kinder.

Tab. 1: Die Altersverteilung der Erstimpflinge und der Zusammenhang zwischen Alter und Häufigkeit der Todesfälle.

| Alter                      | Zahl | Überlebende<br>Kinder | Verstorbene<br>Kinder |
|----------------------------|------|-----------------------|-----------------------|
| Gesamtzahl<br>aller Kinder | 455  | 311                   | 144 (31,6%)           |
| 0-6 Monate                 | 70   | 36                    | 34 (45,7%)            |
| 7-12 Monate                | 194  | 129                   | 65 (33,5%)            |
| über 1 Jahr                | 156  | 113                   | 43 (27,6%)            |
| über 2 Jahre               | 34   | 32                    | 2 (5,9%)              |

Bei knapp einem Drittel der erkrankten Kinder trat der Tod ein (s. Tab. 1). Von den erkrankten Kindern, die bis zu einem halben Jahr alt waren, starb die Hälfte, von den 7 bis 12 Monate alten ein Drittel, von den Kindern über 1 Jahr nur

noch ein Viertel und von den 34 Kindern, die älter als 2 Jahre waren - hier wurden auch einige Fünf-, Sechs- und Siebenjährige mitgezählt - , starben nur mehr 2 Kinder (s. Tab. 1). Beide waren unter 3 Jahre alt; in einem Fall war eine postvaccinale Enzephalitis, im anderen eine Meningitis purulenta die Ursache des Todes.

Zusammenfassung: Wenn Kinder im Verlauf der Pockenschutzimpfung erkranken, dann ist die Sterblichkeit bei Säuglingen und Kleinkindern hoch. Es handelt sich hier aber nicht um "absolute" Zahlenangaben, da die Gesamtzahl der Geimpften je Altersgruppe zu der Zahl der Verstorbenen unberücksichtigt bleibt. Irgendwelche Rückschlüsse auf ein "optimales Impfalter" können daher allein aus diesen Angaben nicht gezogen werden.

Bei 176 Kindern bestand eine gewisse konstitutionelle (s.u.) oder augenblickliche individuelle Vorbelastung: 100 Kinder wiesen prä- und perinatale Vorschäden, Mißbildungen, familiäre Belastung oder Ekzemneigung auf, 18 Kinder hatten kurz vor der Impfung einen Infekt durchgemacht, 24 Kinder waren rachitisch, 23 pastös - wobei aber offenbleiben muß, ob dieser konstitutionelle und pflegebedingte Faktor hier überhaupt ins Gewicht fällt -, und bei 11 Kindern wurde in der Eigenanamnese eine vor kürzerer oder längerer Zeit durchgemachte schwere Pertussiserkrankung erwähnt. Von den insgesamt 144 verstorbenen Kindern waren 68 - das ist knapp die Hälfte - in diesem Sinne vorgeschädigt. Von Bedeutung ist, daß 19 von den 24 rachitischen Kindern verstorben sind, wobei die Verstorbenen fast ohne Ausnahme eine floride Rachitis hatten.

Zusammenfassung: Obgleich sich der pathogenetische Einfluß von sog. "Vorbelastungen" schwer definieren läßt, muß festgehalten werden, daß Kindern, die damit behaftet sind, eine erschreckend hohe Rate am infausten Ausgang von Impfkomplikationen zukommt: auf die Rolle einer floriden Rachitis sei in diesem Zusammenhang ganz besonders eingegangen.

Gliederung anhand von Leitsymptomen und ätiologischen Prinzipien:

Obwohl sich zahlreiche Überschneidungen ergaben und in vielen Fällen aus diesem Grunde eine exakte diagnostische Einordnung nicht möglich war, ließ sich doch anhand von Leitsymptomen, des klinischen Eindrucks und katamnestischer Nachuntersuchungen

- die überwiegende Anzahl der Erkrankten einordnen in die unmittelbar durch das Vakzinevirus geschädigten (A), wobei allerdings die klinischen Symptome und die Schwere der Krankheit sehr unterschiedlich sein konnten; denn dieser Gruppe gehören die an postvaccinaler Enzephalitis erkrankten Kinder (A, I), sowie auch diejenigen an, die eine über das übliche Maß hinausgehende Impfreaktion aufwiesen (A, II). Bei den Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis werden diejenigen, bei denen neben dieser Erkrankung kein weiterer Infekt bestand (A, I/a), von denen unterschieden, die gleichzeitig an einem wenn auch meist geringen bakteriellen Infekt erkrankt waren (A, I/b). Eine weitere Einordnungsgruppe ergibt sich aus den sekundär im Verlauf der Impfung erkrankten Kindern (B), wobei sehr viele bakterielle Komplikationen aufgetreten sind. Nur bei einer sehr kleinen Gruppe wurde die Superinfektion nur durch ein Virus (z.B. Masern) hervorgerufen. Mehrere Kinder hatten ein latentes Leiden, das durch die Pockenschutzimpfung "realisiert" wurde
- A, I (C, I) wie etwa bei angeborenen oder perinatal erworbenen hirnnorganischen Schädigungen. Auch Fieberkrämpfe, die bekanntlich auf eine altersspezifische Diathese zurückgehen sollen, werden in dieser Gruppe mitgezählt (C, II). Bei einigen Kindern ließ sich eine Einteilung in die vorgenannten Gruppen nicht ohne Zwang durch-
- A, II
- A, I/a
- A, I/b
- B
- C, I
- C, II

führen, da es sich hier um seltene Krankheitsbilder handelte, die mit der Pockenschutzimpfung zusammentrafen und wo durch die Kombination beider Ereignisse eine Verstärkung oder sogar eine abgewandelte und neue Symptomatik sichtbar wurde. Soweit hinreichend geklärt, erfolgt hier die Beschreibung der Krankheitsbilder in Form von Einzelkasuistiken (D). Die Erkrankungen nach Zweitimpfung werden trotz der geringen Anzahl als eigene Gruppe beschrieben (E). Bei einigen dieser Kinder handelt es sich um überalterte Erstimpflinge, die versehentlich am Wiederimpftermin geimpft wurden bzw. bei denen die Narbenkontrolle vergessen wurde (F). Es handelt sich hier also ebenfalls um 12 bis 14 Jahre alte Kinder.

Eine Reihe von Erkrankungen bei Kindern verschiedenen Alters fiel zeitlich mit der Pockenschutzimpfung zusammen; nicht in jedem Fall ließ sich auf Grund der klinischen Daten oder einer negativen nicht angegangenen Impfung ein Zusammenhang mit der Pockenschutzimpfung ausschließen. Da sich in einigen Fällen doch erwähnenswerte Besonderheiten ergeben und ferner einige der mit der Impfung nicht im zeitlichen Zusammenhang stehenden Erkrankungen als Vergleich zu den Anfangs beschriebenen Erkrankungen herangezogen werden können, wird auch diese Gruppe miterfaßt und beschrieben.

A: Die Pockenschutzimpfung als direkte Ursache kindlicher Erkrankungen.

I: 82 Kinder erkrankten an postvaccinaler Enzephalitis.

29 Kinder dieser Gruppe starben. 23 mal konnte hier die Diagnose postvaccinale Enzephalitis durch die Sektion gesichert werden. Nach SCHLEUSSING ist bei Kindern bis zu 2 Jahren die schwere Bluthirnschrankenstörung mit Hirn-ödem und oft auch Blutaustritten das morphologische Substrat der postvaccinalen Enzephalitis, wenn kein anderer Organbefund für die Bluthirnschrankenstörung verantwortlich gemacht werden kann. Bei 21 von den 29 letal ausgehenden Enzephalitiden betrug die Krankheitsdauer höchstens 48 Stunden, in den meisten Fällen noch weniger; mehrmals verstarben die Kinder ohne besondere Krankheitsercheinungen plötzlich innerhalb weniger Stunden.

Für die Beurteilung der postvaccinalen Enzephalitis bei Kindern, die überlebten, wurden klinische Befunde wie die Veränderungen des Liquors, des Elektroenzephalogramms (EEG), Dauer und Schwere der enzephalitischen Erscheinungen wie Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Meningismus, Paresen und eventuell verbliebene oder neu aufgetretene Nachschädigungen zu Hilfe genommen. Kinder, bei denen die zerebrale Symptomatik nur relativ kurze Zeit bestand und die sich rasch erholten, wurden der Gruppe der Fieberkrämpfe oder der verstärkten Impfreaktion zugeteilt. Im Zweifelsfall wurde eine postvaccinale Enzephalitis mit abortivem Verlauf angenommen.

Liquoruntersuchungen: Bei den insgesamt 82 postvaccinalen Enzephalitiden wurde 59 mal der Liquor untersucht. In den übrigen Fällen war meist die Liquorpunktion wegen zu raschen Verlaufs der Erkrankung nicht möglich (s.o.). 25 der vorgenommenen Liquoruntersuchungen ergaben normale Werte. In den übrigen Fällen bestand zu je einem Drittel eine isolierte Zell- oder isolierte Zuckererhöhung, bei dem letzten Drittel eine gleichzeitige Zell- und Zuckererhöhung. Die höchste Zellzahl betrug 600/3 Zellen.

EEG-Befunde: Die Bedeutung des Elektroenzephalogramms, das nur 20 mal zur Diagnose hinzugenommen wurde, war sehr schwer zu beurteilen, weil es oft nur ein einziges Mal, entweder zu Beginn der Erkrankung oder Wochen bis Monate später, abgeleitet wurde, selten aber die Kontrolle erfolgte. Von 9 Ableitungen zu Beginn der Erkrankung zeigten 7 Veränderungen. Da die Kontrolle leider unterblieb, kann nicht beurteilt werden, ob die elektroenzephalographischen Störungen nur passagerer Natur und somit eventuell nur pyrogen bedingt waren oder länger anhielten. Auffällig ist, daß bei mehreren dieser Kinder später geistige Rückständigkeit, Krämpfe bei fieberhaften Infekten oder vegetative Störungen als Restschäden beobachtet werden konnten. 13 mal erfolgte die Abnahme des EEG's erst nach rund einem Monat; in 2 Fällen fiel es pathologisch aus. Bei 2 weiteren Kindern wurde erst bei der aufgetretenen Nachschädigung ein pathologisches EEG festgestellt. Nur bei 4 Kindern fanden Kontrolluntersuchungen statt; 2 mal konnte bei einem 3 Monate nach der Impfung abgeleiteten EEG ein sicherer, pathologischer Befund erhoben werden, der sich einige Monate später nochmals bestätigen ließ; bei beiden Kindern wurde ein progredientes zerebrales Leiden angenommen. Einmal war eine zu Beginn der postvaccinalen Enzephalitis beobachtete hirnelektrische Störung innerhalb von 3 Wochen zurückgegangen, während in einem weiteren Fall ein zunächst normales EEG einen Monat später eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit zeigte. Daß in verschiedenen Fällen ein Zusammenhang zwischen zerebraler Vorschädigung und dadurch bedingtem pathologischen Ausfall des EEG's besteht, ist einleuchtend. Weil aber nicht regelmäßig und genügend oft das EEG geprüft wurde, ist eine Verallgemeinerung dieser Tatsache nicht möglich. So ergab sich zusammenfassend, daß der Wert von EEG-Untersuchungen in der vorliegenden Kasuistik nur gering ist. Ausschlaggebend blieben klinische Befunde.

53 der an postvaccinaler Enzephalitis erkrankten Kinder überlebten, doch trugen 26 eine zerebrale Schädigung davon.

Zusammenfassung (A, I):

82 (15,7%) der in vorliegender Arbeit untersuchten Kinder machten eine postvaccinale Enzephalitis durch. 29 (35,4%) Kinder, von denen die meisten obduziert wurden, starben. Die Hälfte von den 53 überlebenden Kindern behielten zerebrale Schäden zurück. Die Beurteilung des Krankheitsbildes ergab sich in erster Linie aus der klinischen Symptomatik. Die Ergebnisse der in  $\frac{3}{4}$  der Fälle vorgenommenen Liquorpunktionen waren sehr unterschiedlich, und es ließen sich für die spezielle Diagnostik keine auswertbaren Daten gewinnen; nur 11 der 59 untersuchten Liquores wiesen eine isolierte Zuckererhöhung auf. Auch waren die wenigen EEG-Untersuchungen im Großen und Ganzen für Diagnose und Prognose von geringer Bedeutung.

a: Die postvaccinale Enzephalitis ohne zusätzlichen bakteriellen Infekt.

Bei 50 Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis bestand kein zusätzlicher interkurrenter Infekt. Die Kinder erkrankten durchschnittlich am 8. Tage nach der Impfung. Während die ersten Krankheitszeichen bei den verstorbenen Kindern im Durchschnitt schon um den 6. Tag p.V. auftraten, begann die Erkrankung bei den überlebenden erst um den 9. bis 10. Tag nach der Impfung. 19 mal verlief die Erkrankung letal. Es erkrankten 22 Jungen und 28 Mädchen, von denen  $\frac{2}{3}$  überlebten, während von den erkrankten Jungen die Hälfte (11) verstarb. 27 Kinder waren im oben beschriebenen Sinne durch andere Krankheiten oder Leiden vorbelastet; 11 mal lag eine zerebrale Vorschädigung, 2 mal eine Ekzemneigung vor. 6 Kinder waren familiär vorbelastet, 4 mal fand sich anamnestisch eine durchgemachte Pertussis, 3 Kinder waren rachitisch - bei einem bestand zusätzlich ein statischer und geistiger Entwicklungsrückstand -, und bei einem Kind bestand kurz vor der Impfung ein Infekt. Die Gruppe der verstorbenen und die Gruppe der überlebenden Kinder waren jeweils zur Hälfte betroffen.

12 von den insgesamt 17 Kindern mit Nachschäden (über die Hälfte der überlebenden Kinder genas also unvollständig) wiesen bereits eine Vorschädigung auf (s. Tab. 2).

Tab. 2: Schäden oder Krankheiten, die bei Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis ohne begleitenden Infekt aufgetreten sind in Beziehung zur Familien- und Eigenanamnese.

| Lf. Nr. | Familienanamnese | Eigenanamnese                                                            | Nachschaden<br>Nachkrankheit                                                                                                                                |
|---------|------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.      | o.B.             | o.B.                                                                     | Statischer Entwicklungsrückstand.                                                                                                                           |
| 2.      | o.B.             | o.B.                                                                     | 3 Monate p.V. Fazialisparese, Ataxie.                                                                                                                       |
| 3.      | o.B.             | o.B.                                                                     | Schonen des rechten Armes; 4 Monate p.V. Enzephalitisrezidiv unbekannter Ursache mit Bewußtlosigkeit und Krämpfen, L.P. o.B.                                |
| 4.      | o.B.             | o.B.                                                                     | 8 Monate p.V. noch Fazialisparese, Reflexdifferenzen an den unteren Extremitäten, veg. Labilität.                                                           |
| 5.      | o.B.             | o.B.                                                                     | Erethischer Schwachsinn und Epilepsie, leichte spastische Parese bd. Beine, unsichere Grob- und Feinmotorik, path. EEG.                                     |
| 6.      | o.B.             | Kurz vor der Impfung katarrhalischer Infekt.                             | 5 Monate p.V. bei fieberhaftem Infekt Krampfanfälle, nach Abklingen des Fiebers noch längere Zeit tägl. mehrere Blitzkrämpfe; 7 Monate p.V. noch path. EEG. |
| 7.      | o.B.             | Mikrozephalie; schon früher bei Infekten Blitzkrämpfe; pastöser Habitus. | Spastische Diplegie, Hydrozephalus, statisch und geistige Retardierung, path. EEG.                                                                          |

Fortsetzung von Tab. 2:

| Lf. Nr. | Familienanamnese                                        | Eigenanamnese                                                                                    | Nachschaden<br>Nachkrankheit                                                                                                                                        |
|---------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8.      | o.B.                                                    | Mikrozephalie;<br>schon vor der<br>Impfung beim<br>Zahnen Krämpfe                                | 3/4 Jahr p.V. Grippe-<br>enzephalitis mit tage-<br>langen Krämpfen und<br>Bewußtlosigkeit; in<br>der Folgezeit Taub-<br>heit und Sehnerven-<br>atrophie, path. EEG. |
| 9.      | Gehäuft sprach-<br>liche Rückstände;<br>Trinker.        | o.B.                                                                                             | Schwachsinn, psycho-<br>motorische Anfälle,<br>Reflexanomalien,<br>Schreckhaftigkeit,<br>normales EEG.                                                              |
| 10.     | Mutter auch<br>Krämpfe p.V.                             | o.B.                                                                                             | Fahrigkeit in den Be-<br>wegungen.                                                                                                                                  |
| 11.     | 3 Geschwister<br>im Säuglings-<br>alter gestor-<br>ben. | o.B.                                                                                             | Statische und geistige<br>Retardierung.                                                                                                                             |
| 12.     | o.B.                                                    | Geburtsas-<br>phyxie, sehr<br>spätes Spre-<br>chen, leichte<br>Erschreckbar-<br>keit.            | Krämpfe, Imbezillität,<br>2 Jahre später Diag-<br>nosestellung "Idiotie".                                                                                           |
| 13.     | o.B.                                                    | Fragl. Ge-<br>burtstrauma,<br>Übertragung.                                                       | Schlafstörung.                                                                                                                                                      |
| 14.     | o.B.                                                    | 4 Monate vor<br>der Impfung<br>Pertussis, zur<br>Zeit der Imp-<br>fung immer<br>noch Husten.     | Rekonvaleszenz von 3<br>Monaten.                                                                                                                                    |
| 15.     | o.B.                                                    | 7 Monate vor<br>der Impfung<br>Pertussis, vor<br>der Impfung<br>noch gelegent-<br>lich gehustet. | 5 Wochen p.V. im EEG:<br>"Anfallsleiden" im An-<br>fangsstadium.                                                                                                    |
| 16.     | o.B.                                                    | Aufschreien<br>ohne Ursache.                                                                     | 3 Monate p.V. bei ho-<br>hem Fieber Krampfan-<br>fälle u. Grimassieren.                                                                                             |
| 17.     | o.B.                                                    | Manchmal<br>Hinken.                                                                              | Schwäche bd. Beine.                                                                                                                                                 |

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß bei einem großen Teil dieser Kinder in der Familien- und Eigenanamnese Vorschädigungen bestanden, von denen man annehmen muß, daß sie den Impfverlauf beeinflusst haben. Bei einigen der angeführten Erkrankungen nach der Impfung mag dies jedoch zweifelhaft erscheinen (s. Nr. 8), zumal wenn längere Zeit nach der Impfung eine mit ihr nicht in sichtbarem Zusammenhang stehende Krankheit auftritt. Es wird sich z.B. nie beweisen lassen, ob die Grippeenzephalitis (s. Nr. 8) ohnehin aufgetreten wäre, durch die Mikrozephalie und die Krampfanamnese begünstigt wurde oder ob zusätzlich die Impfung die bisherigen Faktoren soweit verstärkte, daß eine Grippeenzephalitis auftreten konnte. Dieser Unsicherheitsfaktor haftet in der Beurteilung auch noch einigen anderen Beobachtungen an.

Das infektiös-toxische Syndrom bei Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis ohne begleitenden Infekt (s. Tab. 3). 24 dieser Kinder erkrankten an einem ausgeprägten infektiös-toxischen Syndrom. Als infektiös-toxisch wurden die Krankheitsbilder bezeichnet, die neben der zerebralen Symptomatik noch schwere vegetative Funktionsstörungen aufwiesen; zumeist bestanden neben schwereren auch einzelne leichtere vegetative Krankheitszeichen. Es wurden aber auch diejenigen Fälle als infektiös-toxisch gewertet, wo bei der Sektion Schleimhaut- und Parenchymlutungen, akute Entfettung der Nebennierenrinde, akute Leberverfettung u.ä. gefunden wurden. Nur bei 3 der 14 innerhalb 48 Stunden zum Tode führenden Enzephalitiden konnten außer einer Bluthirnschrankenstörung keine toxischen Schädigungen festgestellt werden. Als häufigstes Zeichen einer toxischen Schädigung des Wärmesentrums (s. Tab. 3) trat Hyperpyrexie auf, die oft tagelang bestand und therapeutisch schwer zu bekämpfen war. Daneben spielte die toxische Kreislaufschädigung (s. Tab. 3), die oft unmittelbar den Tod herbeiführte, eine große Rolle. Schwer zu beurteilen, weil der

EKG-Nachweis in allen Fällen fehlte, ist die Mitbeteiligung des Herzens. Einmal konnte durch die Sektion ein toxisches Herzödem festgestellt werden. Zumindest terminale Myokardschädigungen und Herzfunktionsstörungen müssen jedoch bei den meisten dieser Kinder auf Grund der klinischen Symptomatik angenommen werden.

Neben den Kindern mit vorwiegend schweren vegetativen Störungen erkrankten weitere 14 an nur leichten vegetativen Störungen. Insgesamt erkrankten also 38 Kinder an vegetativen Funktionsstörungen im Verlaufe einer postvaccinalen Enzephalitis ohne begleitenden Infekt.

Tab. 3: Zusammenfassende Übersicht der wichtigsten Symptome von den Kindern, die an postvaccinaler Enzephalitis ohne gleichzeitigen interkurrenten bakteriellen Infekt erkrankten.

| Symptom                           | Insgesamt<br>(38) | Überlebende<br>Kinder                  | Verstorbene<br>Kinder | Genesene<br>Kinder                    |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
|                                   |                   | Infektiös-toxisches<br>Syndrom<br>(24) |                       | Nur leichte<br>veg. Störungen<br>(14) |
| Unruhe                            | 11                | 6                                      | 3                     | 2                                     |
| Inappetenz                        | 3                 | 1                                      | 1                     | 1                                     |
| Erbrechen                         | 11                | 2                                      | 2                     | 7                                     |
| Toxische Kreis-<br>laufschädigung | 11                | 5                                      | 6                     | -                                     |
| Toxische Herz-<br>schädigung      | 1                 | -                                      | 1                     | -                                     |
| Toxische<br>Blutungen             | 4                 | -                                      | 4                     | -                                     |
| Ödeme                             | 1                 | 1                                      | -                     | -                                     |
| Dermographismus                   | 2                 | -                                      | -                     | 2                                     |
| Berührungs-<br>empfindlichkeit    | 2                 | -                                      | -                     | 2                                     |
| Dyspeptische<br>Erscheinungen     | -                 | -                                      | -                     | -                                     |
| Fieber über<br>39° C              | 22                | 6                                      | 8                     | 8                                     |

b: Die postvaccinale Enzephalitis und ihr Zusammentreffen mit leichteren bakteriellen Begleitinfektionen.

Im folgenden wird eine Gruppe von Kindern beschrieben, die zwar in erster Linie durch die Impfreaktion erkrankten und geschädigt wurden, bei denen aber ein gleichzeitiger, wenn auch nicht schwerer bakterieller Infekt bestand, d.h. die bakterielle Infektion beherrschte nicht augenfällig das klinische Bild. Es könnte zwar neben der reinen Virusinfektion demnach auch ein "Bakterien-virussynergismus" zur Wirkung kommen: in diesen Fällen war die Unterscheidung nicht möglich, ob zentralnervöse und vegetative Funktionsstörungen mehr auf die postvaccinale Enzephalitis oder auf die besonders toxisch wirkende Kombination von Virus- und Bakterieninfektion, deren Folge das sog. "toxische Syndrom" ist, zurückzuführen sei. Da hier durchweg nur leichte bakterielle Infekte vorlagen (Racheninfekte, Rhinitis seropurulenta), die das klinische Bild nicht beherrschten, sondern als Nebenfunde registriert wurden, ist die Annahme erlaubt, daß die hier sichtbare neurovegetative Symptomatik vor allem auf die Grundkrankheit zurückgeht.

10 dieser Kinder starben; 8 mal wurde eine Sektion durchgeführt. Es erkrankten 15 Jungen und 17 Mädchen. Im Durchschnitt begann auch hier die Erkrankung (vgl. s. A, I/a: bei den Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis ohne begleitenden Infekt) um den 8. Tag p.V.. Doch erkrankten hier die verstorbenen Kinder durchschnittlich nur einen Tag früher als die Überlebenden. Somit besteht hier kaum ein zeitlicher Unterschied. Bei über der Hälfte der verstorbenen wie der überlebenden Kinder - insgesamt bei 19 Kindern - bestand eine gewisse Krankheitsdisposition: 4 Kinder waren zerebral vorgeschädigt, bei 4 Kindern wies die Familienanamnese belastende Daten auf, 3 hatten eine floride Rachitis, 3 machten einige Monate zuvor eine schwere Pertussis durch, bei 2 Kindern bestand kurz vor der Imp-

fung ein Infekt und 3 wiesen einen pastösen Habitus auf. 6 von 9 Kindern mit Nachschäden (s. Tab. 4) gehören in diese Gruppe der vorbelasteten Kinder.

Tab. 4: Schäden oder Krankheiten, die bei Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis mit begleitendem Infekt aufgetreten sind in Beziehung zur Familien- und Eigenanamnese.

| Lf. Nr. | Familienanamnese | Eigenanamnese                                    | Nachschaden<br>Nachkrankheit                                                                       |
|---------|------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.      | o.B.             | Rachitis                                         | Spastische Parese,<br>Verzögerung der geistigen Entwicklung.                                       |
| 2.      | o.B.             | Rachitis                                         | Geringe Paresen der li. Hand und des li. Beines, Fehlen jeglichen Sprachverständnisses, path. EEG. |
| 3.      | o.B.             | o.B.                                             | Vegetative Störungen.                                                                              |
| 4.      | o.B.             | o.B.                                             | Motorische Unruhe, keine Ansprechbarkeit.                                                          |
| 5.      | o.B.             | o.B.                                             | Statische Retardierung, spastische Hemiparese.                                                     |
| 6.      | o.B.             | In den ersten Lebenstagen epileptiformer Anfall. | Verwaschene Sprache.                                                                               |
| 7.      | o.B.             | Ernährungsschwierigkeiten; Krämpfe beim Zahnen.  | Progredienter Verlauf eines Zerebralleidens bis zum Tod.                                           |
| 8.      | o.B.             | 6 Monate vor der Impfung Pertussis.              | Verlängerte Rekonvaleszenz.                                                                        |
| 9.      | o.B.             | 2 Monate vor der Impfung Pertussis.              | Leichter Strabismus.                                                                               |

Wie in Tabelle 2, so sind auch hier (s. Tab. 4) bei mehreren Kindern dieser Gruppe Vorschäden in der Eigenanamnese zu bemerken. Dabei sei auf eine vorausgehende Krampfanamnese sowie auf eine mehrere Monate zuvor abgelaufene Perussis (s. auch Tab. 2) hingewiesen. Inwieweit die Rachitis direkt oder infolge schlechter häuslicher Verhältnisse mittelbar an der Impfkomplication beteiligt ist, läßt sich schwer beurteilen; möglicherweise kommt einer mit der Rachitis verbundenen latenten Tetanie bei den zerebralen Komplikationen der Impfung in den vorliegenden beiden Fällen eine Bedeutung zu. Leider fehlen Untersuchungen (Blutcalciumspiegel usw.), die die Diagnose erhärten könnten. Wie in der Überschrift angedeutet, erfaßt die Tabelle von den in diesem Kapitel geschilderten Kindern nur diejenigen mit länger sichtbaren Nachschäden.

Das infektiös-toxische Syndrom bei Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis und einem zusätzlichen leichten Sekundärinfekt (s. Tab. 5). 21 Erkrankungen (2/3 der hier beschriebenen Kinder) verliefen infektiös-toxisch, und nur 7 Kinder zeigten in ihrem Krankheitsverlauf leichtere vegetative Störungen. Die Symptome des "toxischen Syndroms" traten bei Kindern mit einer Pockenschutzimpfung und Superinfektion häufiger auf als bei Kindern, bei denen ein Bakterien-Virussynergismus ausgeschlossen werden konnte (s. Tab. 3 und 5). So trat als Zeichen einer toxischen Allgemeinbeeinträchtigung Erbrechen bei 2/3 dieser Kinder auf - in der ersten Gruppe wurde es bei weniger als einem Drittel beobachtet. Ebenso litten mehr Kinder unter toxischer Kreislaufabnützung, und der direkte Nachweis einer toxischen Kapillarschädigung im Sinne von Schleimhaut-, Parenchym- oder Hautblutungen konnte hier bei einem Viertel der Kinder erbracht werden, bei der zuerst beschriebenen Gruppe nur bei sehr Wenigen. 3 Kinder hatten als Folge der Pockenschutzimpfung eine sicher nachgewiesene Herz-

schädigung: einmal wurde sie bereits in der Klinik durch das EKG im Sinne einer passageren Myokarddurchblutungsstörung diagnostiziert, zweimal konnte durch die Sektion ein toxischer Herzscha- den festgestellt werden, nämlich einmal als Blutungen und Ödem im Herzmuskel sowie als Septuminfiltration. Subepikardiale und -endokardiale Blutungen wurden 2 mal bei der Sektion gefunden.

Bei einem 7 Monate alten Mädchen drückte sich das infektiös-toxische Syndrom in einer deutlichen Herabsetzung der Urinausscheidung über 8 Tage hindurch aus. Als ein weiteres Symptom im Rahmen der infektiös-toxischen Funktionsstörungen kamen bei fast einem Viertel der erkrankten Kinder dieser Gruppe parenterale dyspeptische Erscheinungen vor.

Tab. 5: Zusammenfassende Übersicht der wichtigsten Symptome bei den Kindern, die an postvaccinaler Enzephalitis mit gleichzeitigem interkurrenten bakteriellen Infekt erkrankten.

|                                   |                   | Überlebende<br>Kinder                  | Verstorbene<br>Kinder | Genesene<br>Kinder                   |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Symptom                           | Insgesamt<br>(28) | Infektiös-toxisches<br>Syndrom<br>(21) |                       | Nur leichte<br>veg. Störungen<br>(7) |
| Unruhe                            | 6                 | 4                                      | 2                     | -                                    |
| Inappetenz                        | 2                 | 2                                      | -                     | -                                    |
| Erbrechen                         | 21                | 7                                      | 8                     | 6                                    |
| Toxische Kreis-<br>laufschädigung | 10                | 2                                      | 7                     | 1                                    |
| Toxische Herz-<br>schädigung      | 3                 | 1                                      | 2                     | -                                    |
| Toxische<br>Blutungen             | 7                 | 2                                      | 5                     | -                                    |
| Ödeme                             | -                 | -                                      | -                     | -                                    |
| Dermographismus                   | -                 | -                                      | -                     | -                                    |
| Berührungs-<br>empfindlichkeit    | 5                 | 2                                      | -                     | 3                                    |
| Dyspeptische<br>Erscheinungen     | 6                 | 3                                      | 2                     | 1                                    |
| Fieber über<br>39° C              | 13                | 6                                      | 6                     | 1                                    |

Zusammenfassung (A, I/a, A, I/b):

Insgesamt erkrankten 82 Kinder an postvaccinaler Enzephalitis: 50 Kinder ohne sichtbaren Zweitinfekt, 32 Kinder mit gleichzeitig bestehendem meist banalen Sekundärinfekt. Die Sterblichkeit war bei beiden Gruppen etwa gleich groß. Die vorgeschädigten Kinder (mehr als 50% bei beiden Gruppen) verteilten sich gleichermaßen auf die verstorbenen und überlebenden Kinder. Die Zahl der Kinder mit bleibenden oder passageren Nachschäden war auffallend hoch.

Zusammenfassung (Tab. 3, Tab. 5):

Vergleicht man die Kinder, die an einer postvaccinalen Enzephalitis erkrankten mit und ohne begleitende leichte Infekte, so fällt auf, daß schon das Hinzutreten auch nur eines leichten Infektes den Krankheitsverlauf wesentlich verschlechtert.

II: Vegetative Regulationsstörungen bei verstärkter Impfreaktion (s. Tab. 6).

15 Kinder - davon 11 Mädchen - zeigten eine über das übliche Maß hinausgehende Impfreaktion. Im Durchschnitt traten die ersten vegetativen Regulationsstörungen um den 6. Tag nach der Impfung auf. Bei keinem Kind wurde der Krankheitsverlauf durch einen anderen Infekt beeinflusst. Die vorbelastenden Faktoren spielen bei dieser Gruppe eine wesentlich geringere Rolle als bei den oben beschriebenen postvaccinalen Enzephalitiden: nur ein Kind war zerebral vorgeschädigt, ein zweites war blaspastös. Bei 9 Kindern wurde wegen Meningismus bei hochfieberhafter Impfreaktion Liquor entnommen; seine Untersuchung ergab in allen Fällen physiologische Werte. Nur 2 mal wurde ein EEG abgeleitet, wobei der Kurvenverlauf während der fieberhaften Krankheitsphase pathologisch

ausfiel. Bei 6 Kindern standen vegetative Störungen (s. Tab. 6) im Vordergrund der klinischen Symptomatik, bei den übrigen wurden neben einer vegetativen Labilität auch zentralnervöse Funktionsstörungen wie Apathie, Bewußtseinstörung und Nackensteife beobachtet. Bei den Kindern mit zerebraler Symptomatik zog sich die Rekonvaleszenz länger hin als bei den Kindern, die lediglich vegetative Funktionsstörungen aufwiesen. Grundsätzlich erholten sich die Kinder rasch und zeigten mit Ausnahme eines bereits zerebral vorgeschädigten Kindes keinerlei Nachschäden.

Tab. 6: Zusammenfassende Übersicht der wichtigsten Symptome, die bei Kindern mit verstärkter Impfreaktion auftraten.

| Symptom                    |   |
|----------------------------|---|
| Unruhe                     | 6 |
| Inappetenz                 | 3 |
| Erbrechen                  | 7 |
| Dermographismus            | 1 |
| Berührungsempfindlichkeit  | 4 |
| Dyspeptische Erscheinungen | 3 |
| Apathie                    | 4 |
| Bewußtlosigkeit            | 3 |
| Nackensteife               | 6 |
| Kopfschmerzen              | 1 |
| Schwitzen                  | 1 |
| Fieber über 39° C          | 7 |

B: Die Pockenschutzimpfung mit bakterieller Superinfektion.

151 Kinder - dies trifft für  $\frac{1}{3}$  aller hier beschriebenen Kinder zu! - erkrankten im Anschluß an die Pockenschutzimpfung an einer bakteriellen Superinfektion, die das klinische Bild der Erkrankung beherrschte (Verteilung der verschiedenen Infektionen sowie die jeweilige Zahl der Todesfälle s. Tab. 7). 16 zusätzlich aufgetretene bakterielle Meningitiden werden gesondert besprochen. Durchschnittlich erkrankten die Kinder um den 8. bis 9. Tag nach der Impfung. Doch begann die Erkrankung bei vielen Kindern auch schon am 3., 4. und am 5. Tag nach der Impfung. Nur sehr wenige Kinder erkrankten erst nach dem 18. Tag p.V.. Das Maximum lag mit gleicher Häufigkeit beim 7., 8. und 9. Tag p.V..

Tab. 7: Aufstellung der vorgekommenen bakteriellen Infektionen.

|                                     | Insgesamt | Genesene<br>Kinder | Verstorbene<br>Kinder |
|-------------------------------------|-----------|--------------------|-----------------------|
| Bakterielle<br>Superinfektion       | 151       | 79                 | 72                    |
| Pneumonie                           | 50        | 8                  | 42                    |
| Bronchitis                          | 22        | 14                 | 8                     |
| Dyspepsie                           | 21        | 16                 | 5                     |
| Otitis media                        | 9         | 3                  | 6                     |
| Grippaler<br>Infekt                 | 27        | 26                 | 1                     |
| Superinfektion<br>der Impfstelle    | 7         | 7                  | -                     |
| Sonstige bakterielle<br>Infektionen | 15        | 5                  | 10                    |

Von diesen 151 Kindern starben 72 - die Hälfte! Bei 42 der insgesamt 72 verstorbenen Kinder bildete die Pneumonie die Todesursache. Nur 8 der 50 an Pneumonie erkrankten Kinder überlebten (s. Tab. 7).

Auch bei dieser großen Gruppe der bakteriellen Sekundärinfektionen zeigt sich bei den weiblichen Kindern eine geringere Sterblichkeit. Im allgemeinen waren Jungen und Mädchen gleichermaßen von den verschiedenen Infektionen betroffen. Doch schienen Jungen öfters von Bronchitis betroffen zu sein, während bei Mädchen die Dyspepsie häufiger auftrat (statistisch nicht signifikant).

Tab. 8: Die Altersverteilung bei Kindern, die im Anschluß an die Pockenschutzimpfung an einer bakteriellen Superinfektion erkrankten.

| Alter        | Insgesamt | Genesene Kinder | Verstorbene Kinder |
|--------------|-----------|-----------------|--------------------|
| 0-6 Monate   | 34        | 14              | 20                 |
| 7-12 Monate  | 66        | 32              | 34                 |
| über 1 Jahr  | 45        | 27              | 18                 |
| über 2 Jahre | 6         | 6               | -                  |

Aus der Tabelle der Altersverteilung ergibt sich (s. Tab. 1 und 8), daß im Verhältnis zu den anderen Erkrankungsgruppen sich die Kinder, die bis zu einem halben Jahr alt waren, für bakterielle Infektionen wesentlich anfälliger zeigten; dies wirkte sich auch auf die Sterblichkeit aus: von 34 Todesfällen, die Kinder bis zu 6 Monaten betrafen, entfielen allein 20 auf die bakteriellen Superinfektionen - das ist das Doppelte von dem, was bei ungefähr gleicher Verteilung dieser Altersgruppe bei den verschiedenen Erkrankungen zu erwarten wäre. Auch bei den 7 bis 12 Monate und bis zu 2 Jahre alten Kindern war die Sterblichkeit höher im Vergleich zur Anfälligkeit.

Bei dieser Gruppe nehmen die bereits durch zerebrale Vorschäden (18), Mißbildungen (2), Vorkrankheiten (14), Rachitis (14) (2 von ihnen wurden schon bei der Gruppe der zerebral vorgeschädigten Kinder mitgezählt), konstitutionelle Eigenheiten (19) und familiäre Krankheiten (4) belasteten Kinder mehr als  $\frac{1}{3}$  der insgesamt bakteriell superinfizierten ein, und fast die Hälfte der verstorbenen Kinder stammt aus dieser Gruppe (vgl. S. 14). Besonders deutlich wird hier die allgemeine Resistenzminderung bei Kindern, die Zeichen einer Rachitis (vgl. S. 14) aufwiesen. Von 14 rachitischen Kindern überlebte nur ein einziges.

#### Zusammenfassung:

Ein Drittel aller in vorliegender Arbeit beschriebenen Impfkomplicationen sind Sekundärinfektionen. An Sekundärinfektionen starben mit 47,6% deutlich mehr Kinder als an den postvaccinalen Enzephalitiden (35 bis 38 %) selbst. Auch hier sind viele Kinder konditionell und konstitutionell vorbelastet; im Vergleich zu den Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis, bei denen mehr als die Hälfte vorgeschädigt waren, sind in dieser Hinsicht jedoch viel weniger Kinder betroffen.

Fast alle Kinder erkrankten an vegetativen und zentralnervösen Funktionsstörungen, 128 an einem regelrechten infektiös-toxischen Syndrom (s. Tab. 9). Bei den Kindern mit bakterieller Superinfektion müssen auch zerebrale Erscheinungen zum infektiös-toxischen Syndrom gezählt werden, da solche im allgemeinen nicht zur Symptomatik dieser Krankheitsbilder gehören.

Tab. 9: Vorkommen von vegetativen und zentralnervösen Funktionsstörungen bei Kindern mit einer bakteriellen Superinfektion nach Pockenschutzimpfung.

|                                | Insgesamt | Leichte vegetative u. zentralnervöse Störungen | Schwere vegetative u. zentralnervöse Störungen = Infektiös-toxisches Syndrom |
|--------------------------------|-----------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Bakterielle Superinfektion     | 136       | 8                                              | 128                                                                          |
| Pneumonie                      | 47        | 1                                              | 46                                                                           |
| Bronchitis                     | 21        | 1                                              | 20                                                                           |
| Dyspepsie                      | 21        | 1                                              | 20                                                                           |
| Otitis media                   | 9         | 1                                              | 8                                                                            |
| Grippaler Infekt               | 23        | 1                                              | 22                                                                           |
| Superinfektion der Impfstelle  | 4         | 3                                              | 1                                                                            |
| Sonstige bakterielle Infektion | 11        | -                                              | 11                                                                           |

Auf die Schwierigkeit der Unterteilung sowie Definition des Begriffes "toxische Enzephalose" wurde bereits einleitend hingewiesen. Es ist, wie aus vorliegender Kasuistik ersichtlich, in zahlreichen Fällen nicht möglich, eine befriedigende Unterscheidung zwischen enzephalitischen Krankheitserscheinungen und den klinischen Folgen des infektiös-toxischen Syndroms zu treffen. Bei Vorliegen einer akuten bakteriellen Infektion wurden zerebrale Symptome als Ausdruck eines besonders ausgeprägten infektiös-toxischen Syndroms gewertet; dieses betraf als Folge des oben beschriebenen Bakterien-Virussynergismus bevorzugt die Kinder dieser Gruppe. Daher wurde eine Wertung der Schwere einzelner Befunde vorgenommen, und bei einer Domi-

nanz der zentralnervösen Krankheitserscheinungen schien die Bezeichnung "toxische Enzephalose" gerechtfertigt zu sein. Immerhin traten bei 85 von den 128 Kindern (= 66,4%), die an einem infektiös-toxischen Syndrom erkrankt waren, zerebrale Symptome auf (s. Tab. 10). Bei mehr als der Hälfte dieser Kinder stand die Beteiligung des Zentralnervensystems im Vordergrund der Krankheitserscheinungen, d.h. bei 49 von 85 Kindern mit zerebralen Symptomen wäre die Krankheitsbezeichnung "toxische Enzephalose" gerechtfertigt. Der Vergleich dieser Zahl mit der Gesamtzahl der aufgetretenen bakteriellen Infektionen zeigt, daß 1/3 dieser Kinder die Symptomatik einer "toxischen Enzephalose" aufwiesen.

Tab. 10: Vorkommen von zentralnervöser Symptomatik im Rahmen des infektiös-toxischen Syndroms.

|                                | Insgesamt | Leichte zentralnervöse Symptomatik | Schwere zentralnervöse Symptomatik = "Toxische Enzephalose" |
|--------------------------------|-----------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Infektiös-toxisches Syndrom    | 85        | 36                                 | 49                                                          |
| Pneumonie                      | 25        | 10                                 | 15                                                          |
| Bronchitis                     | 16        | 6                                  | 10                                                          |
| Dyspepsie                      | 14        | 2                                  | 12                                                          |
| Otitis media                   | 5         | 2                                  | 3                                                           |
| Grippaler Infekt               | 20        | 13                                 | 7                                                           |
| Superinfektion der Impfstelle  | 1         | -                                  | 1                                                           |
| Sonstige bakterielle Infektion | 5         | 4                                  | 1                                                           |

Tab. 11: Zusammenfassende Übersicht über die häufigsten vegetativen und zentralnervösen Funktionsstörungen bei Kindern mit bakterieller Superinfektion nach Pockenschutzimpfung.

| Symptom                                       | Ins-<br>ge-<br>samt<br>(136) | Pneu-<br>mo-<br>nie<br>(47) | Bron-<br>chi-<br>tis<br>(21) | Dys-<br>pep-<br>sie<br>(21) | Oti-<br>tis<br>me-<br>dia<br>(9) | Gripp.<br>In-<br>fekt<br>(23) | Super-<br>inf. d.<br>Impf-<br>stelle<br>(4) | Sonstige<br>bakt.<br>Infek-<br>tionen<br>(11) |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Unruhe                                        | 26                           | 8                           | 5                            | 3                           | 2                                | 5                             | -                                           | 3                                             |
| Inappetenz                                    | 17                           | 6                           | 1                            | 3                           | 2                                | 3                             | 1                                           | 1                                             |
| Erbrechen                                     | 46                           | 8                           | 8                            | 9                           | 3                                | 11                            | 3                                           | 4                                             |
| Toxische<br>Kreislauf-<br>störung             | 56                           | 29                          | 8                            | 9                           | 2                                | 6                             | -                                           | 2                                             |
| Apathie                                       | 20                           | 4                           | 2                            | 5                           | 1                                | 7                             | 1                                           | 1                                             |
| Bewußt-<br>losigkeit                          | 39                           | 15                          | 8                            | 4                           | 3                                | 6                             | -                                           | 3                                             |
| Krämpfe                                       | 50                           | 20                          | 8                            | 7                           | 3                                | 10                            | -                                           | 1                                             |
| Nacken-<br>steife                             | 20                           | 4                           | 3                            | 6                           | -                                | 5                             | -                                           | 2                                             |
| Dyspep-<br>tische<br>Erscheinun-<br>gen       | 26                           | 7                           | 1                            | 15                          | 2                                | 1                             | -                                           | -                                             |
| Hyperpy-<br>retische<br>Kontinua<br>(ü. 39°C) | 84                           | 34                          | 10                           | 15                          | 4                                | 13                            | 5                                           | 3                                             |

(Zahl in Klammern gleich Anzahl der Kinder mit vegetativen und zentralnervösen Funktionsstörungen, s.a. Tab. 9).

Neben der hyperpyretischen Kontinua war die toxische Kreislaufschädigung das führende Symptom des toxischen Syndroms (s. Tab. 11). Ein Virusinfekt ohne bakterielle Beteiligung führt, wie aus den vorliegenden Beobachtungen hervorgeht, selten zu einer Kontinua, sondern bei Kindern meist zu remittierenden Temperaturen. Bei Pneumonie und Dyspepsie kam eine toxische Kreislaufschädigung am häufigsten vor. Krämpfe, zu- meist Fieberkrämpfe, traten bei 50 von den 136 Kindern auf, in der Mehrzahl bei solchen mit Pneumonie und sogenanntem grippalen Infekt. Ein Drittel der superinfizierten Kinder zeigten das Symptom Erbrechen, am häufigsten kam es bei Kindern mit Dyspepsie und grippalem Infekt vor. Als häufigstes zentralnervöses Symptom trat - bei den verschiedenen Erkrankungen etwa gleichmäßig verteilt - in 39 Fällen kürzer oder länger dauernde Bewußtlosigkeit auf. Zentralnervöse Funktionsstörungen wie Apathie und Nackensteife konnten bei 20 Kindern beobachtet werden, hauptsächlich bei Kindern mit Dyspepsie und grippalem Infekt. Zusammenfassend ergibt sich somit, daß Kinder mit Pneumonie, Dyspepsie und erstaunlicherweise auch mit dem sogenannten grippalen Infekt am meisten unter infektiös-toxischen Funktionsstörungen zu leiden hatten.

Der Übersicht halber wurden die selteneren infektiös-toxischen Funktionsstörungen in einer eigenen Tabelle zusammengefaßt (s. Tab. 12). Toxische Blutungen traten am häufigsten bei Kindern, die an einer Pneumonie erkrankt waren, auf; meistens wurden sie bei der Sektion als toxische Schleimhaut- oder Parenchymblutungen vorgefunden. Bei 3 von den 42 an Pneumonie verstorbenen Kindern fand man bei der Sektion Zeichen eines toxischen Herzschadens, einmal eine Quellsnekrose der Mitralis, einmal Verfettung der Herzmuskelfasern und beim dritten Kind ein toxisches Ödem. Berührungsempfindlichkeit kam insgesamt 10 mal vor, toxische Leber- oder Milzvergrößerung wurde 9 mal beobachtet. 4 mal, davon 2 mal bei Dyspepsie, wurde eine toxische Albuminurie festgestellt. Bei einigen der genannten Symptome muß angenommen werden, daß sie häufiger vorgekommen sind als es der Aufstellung entspricht, da z.B. eine Herzbeteiligung nach klinischen Gesichtspunkten sehr schwer zu beurteilen ist, die morphologische Symp-

tomatik bei akuten toxischen Todesfällen meist spärlich ist oder in vielen Fällen es versäumt wurde, die Leber zu palpieren oder den Urin zu untersuchen.

Tab. 12: Zusammenfassende Übersicht über seltene vegetative und zentralnervöse Funktionsstörungen bei Kindern mit bakterieller Superinfektion nach Pockenschutzimpfung.

| Symptom                                          | Ins-<br>ge-<br>samt<br>(136) | Pneu-<br>mo-<br>nie<br>(47) | Bron-<br>chi-<br>tis<br>(21) | Dys-<br>pep-<br>sie<br>(21) | Oti-<br>tis<br>me-<br>dia<br>(9) | Gripp.<br>In-<br>fekt<br>(23) | Super-<br>inf. d.<br>Impf-<br>stelle<br>(4) | Sonstige<br>bakt.<br>Infek-<br>tionen<br>(11) |
|--------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Toxische Blutungen                               | 14                           | 9                           | 2                            | -                           | 1                                | -                             | -                                           | 2                                             |
| Toxische Herzbe-<br>teiligung                    | 4                            | 3                           | -                            | -                           | -                                | -                             | -                                           | 1                                             |
| Dermogra-<br>phismus                             | 3                            | 1                           | 1                            | 1                           | -                                | -                             | -                                           | -                                             |
| Berührungs-<br>empfind-<br>lichkeit              | 10                           | 1                           | 2                            | 3                           | 1                                | 1                             | -                                           | 2                                             |
| Toxische<br>Leber- oder<br>Milzver-<br>größerung | 9                            | 2                           | 2                            | 1                           | -                                | 1                             | -                                           | 3                                             |
| Toxischer<br>Urinbefund                          | 4                            | 1                           | -                            | 2                           | -                                | 1                             | -                                           | -                                             |
| Schwitzen                                        | 2                            | 2                           | -                            | -                           | -                                | -                             | -                                           | -                                             |
| Obstipation                                      | 2                            | 1                           | -                            | -                           | 1                                | -                             | -                                           | -                                             |
| Toxisches<br>Ödem                                | 2                            | 1                           | -                            | -                           | -                                | 1                             | -                                           | -                                             |

(Zahl in Klammern gleich Anzahl der Kinder mit vegetativen und zentralnervösen Funktionsstörungen, s.a. Tab. 9).

Die Pockenschutzimpfung mit anschließender bakterieller Meningitis.

16 Kinder, 11 Jungen und 5 Mädchen, erkrankten im Verlauf der Pockenschutzimpfung an einer eitrigen Meningitis. Zweimal labor - autopsisch gesichert - eine Pneumokokkenmeningitis mit Allgemeininfektion vor; ein Kind erkrankte am 18. Tag p.V., die Erkrankung des zweiten Kindes, das am 3. Tag p.V. erkrankte und verstarb, ist wohl als selbständiges, von der Pockenschutzimpfung unabhängiges Ereignis aufzufassen.

4 mal konnte auf Grund der Symptomatik, klinischer Befunde, kultureller Nachweise oder Sektionsbefunde die Diagnose einer Meningokokkenmeningitis oder -sepsis sichergestellt werden. 7 dieser Kinder starben. Von diesen brachten 2 Kinder ein vorbelastendes Moment mit: eines von ihnen war eine Woche vor der Impfung an einem starken Husten erkrankt, das zweite, ein pastöses Kind (s.u.), starb schon am 4. Tag p.V.. Diese 7 Kinder verstarben alle innerhalb von 48 Stunden, 3 sogar am Tage des Krankheitsbeginns: die toxische Kreislaufschädigung und Hyperpyrexie beherrschte das klinische Bild, während die für eine Meningitis typischen Symptome bei diesen foudroyanten Verläufen mehr in den Hintergrund traten. Bei 6 von diesen Kindern - also mit nur einer Ausnahme! - war der akut-toxische Verlauf der Erkrankung zusätzlich durch ausgedehnte petechiale Hautblutungen gekennzeichnet (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom).

Von den überlebenden Kindern wiesen 3 bereits eine Vorkrankheit auf; in einem Fall bestand Ekzemeinigung, im zweiten eine heftige Bronchitis kurz vor der Impfung, und das dritte Kind wies neben einem perinatal erworbenen Zerebralschaden eine floride Rachitis auf. Dieses Kind trug schwere Nachschädigungen wie Sprachstörungen, Taubheit, einen spastischen Gang und vegetative Labilität davon. Die überlebenden Kinder zeigten mit Ausnahme eines Kindes keine Zeichen der Kreislaufinsuffizienz. Hier trat die der Meningitis eigene Symptomatik mit Erbrechen, Meningismus und Krämpfen deutlich hervor. Bei 3 Kindern wurden toxische Hautblutungen bzw. ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom beobachtet. Die Liquorpunktion ergab in allen Fällen eine von 1400/3 bis 127900/3 Zellen reichende Pleozytose. Der Zuckerwert

wurde nur 4 mal bestimmt; 3 Werte waren normal, nur ein Wert war auf 17 mg% erniedrigt.

Die Kinder erholten sich im allgemeinen innerhalb von 4 bis 5 Wochen, der längste Krankenhausaufenthalt belief sich auf 8 Wochen.

Bei den Kindern mit Meningokokkenmeningitis kommt der Einfluß der Resistenzlage besonders deutlich zum Ausdruck: bei den verstorbenen Kindern setzten die ersten Krankheitszeichen durchschnittlich zwischen dem 9. und 10. Tage p.V. ein, also auf dem Höhepunkt der Impfreaktion; bei den überlebenden Kindern dagegen begann die Meningitis durchschnittlich erst zwischen dem 16. und 17. Tag nach der Impfung. Zu dieser Zeit ist die Senkung der Widerstandskraft durch die Impfreaktion bereits im wesentlichen überwunden, und eine Doppelinfektion besteht nicht mehr, d.h. eine Bahnung der bakteriellen Infektion durch die Pockenschutzimpfung kann wohl noch angenommen werden (Infektionssynergismus), doch nicht mehr ein Synergismus der infektiös-toxischen Wirkungen beider Infektionen (s. Diskussion).

#### Zusammenfassung:

Von 16 eitrigen Meningitiden nach Pockenschutzimpfung waren 14 auf eine Meningokokkeninfektion zurückzuführen. Bei den Verstorbenen setzte die Erkrankung nach der Impfung früher ein als bei den Überlebenden und verlief bei ersteren perakut unter den Zeichen einer toxischen Kreislaufschädigung und Hyperpyrexie, während bei den überlebenden Kindern die zerebrale Symptomatik im Vordergrund stand.

#### Die Pockenschutzimpfung mit anschließender Virusinfektion.

Nur 3 Kinder erkrankten im Verlauf der Pockenschutzimpfung an einer reinen sekundären Virusinfektion. In einigen anderen Fällen, wo auch eine sekundäre Virusinfektion vorlag, wurde das Krankheitsbild durch eine darüber hinausgehende postvaccinale Enzephalitis oder eine bakterielle Infektion so verändert, daß diese Komplikationen gesondert besprochen werden sollen.

Eines der oben genannten Kinder erkrankte am 6. Tag p.V. an komplikationslos verlaufenden Varizellen. Die beiden anderen Erkrankungen seien im folgenden kurz geschildert.

Fall 1: Ein 1 1/2-jähriger Junge mit bisher leerer Familien- und Eigenanamnese erkrankt am 18. Tag nach erfolgreicher Impfung mit Fieber. In den nächsten Tagen kommen Obstipation, Inappetenz und Müdigkeit hinzu. Krankenhausaufnahme am 28. Tag p.V.. Befund: Meningismus, Berührungsempfindlichkeit, symmetrische Adynamie der unteren Extremitäten, vorwiegend die Oberschenkel- und Hüftmuskeln betreffend. Liquorpunktion: Eiweiß erhöht, sonst o.B.. KBR positiv gegen Polio-Virus, Erregertyp III. Verlauf: Wochenlang leichte meningeale Erscheinungen, vorübergehende Parese des rechten Unterschenkels, sowie noch nach zwei Monaten Schonung und Außenrotation des linken Beines, Knick-Senkfußstellung beiderseits. EEG: "Verdacht auf Anfallsleiden". Zusammenfassende Stellungnahme: Die Entscheidung, ob es sich hier um eine postinfektiöse (postvaccinale) Polyneuritis gehandelt hatte oder um eine blande verlaufene durch die Impfung provozierte Poliomyelitis (Erregertyp III) muß offen bleiben. An die letztere Möglichkeit muß a.f Grund des virologisch-serologischen Befundes (bei allem Vorbehalt vor der Bewertung nur eines Untersuchungsbefundes und speziell der Polio-KBR!) immerhin auch gedacht werden.

Fall 2: Ein 6-jähriger Junge (E.A.: Keuchhusten, Masern, Windpocken), der mit Vakzineantigen vorgeimpft war, bekommt am 7. Tag nach der Hauptimpfung Fieber, das zwei Tage lang anhält. Nach einem mehrstündigen Spaziergang in der Hitze am 13. Tag p.V. treten Müdigkeit, Inappetenz, mäßiges Fieber und symmetrische Adynamie der unteren Extremitäten auf. Befund im Krankenhaus: Apathie, Nackensteife, BDR negativ. Liquorpunktion: 82/3 Zellen, sonst o.B.. Verlauf: Zunehmende Somnolenz, in den folgenden zwei Tagen Parese beider Beine und des rechten Armes, Harninkontinenz. Zurückbildung der Lähmungen im Verlauf von 10 Wochen mit völliger Heilung, aber in der Folgezeit besonders häufiges Auftreten von hochfieberhaften Erkältungskrankheiten, außerdem Schwerhörigkeit.

Zusammenfassende Stellungnahme: Obgleich virologische Untersuchungen fehlen, kann angenommen werden, daß die Pockenschutzimpfung im Hochsommer zur Provokation einer Poliomyelitis mit polyneuritischer und eventuell enzephalitischer Verlaufskomponente (Blasen-Mastdarm-Störungen, Schwerhörigkeit) geführt hatte. Der Liquorbefund sowie die asymmetrische Lähmung des rechten Armes würden in diese Richtung deuten. Neben der eigentlichen Pockenschutzimpfung müssen als weitere Provokationsfaktoren auch die Vorimpfung und die körperliche Belastung in Hitze angesehen werden.

C: Die Pockenschutzimpfung als Realisationsfaktor für ein latentes Zerebralleiden oder eine angeborene Krampfdiathese.

I: Die Pockenschutzimpfung bei Kindern mit angeborenen oder perinatal erworbenen Zerebralschäden.

Bei 20 Kindern kam durch die Pockenschutzimpfung ein Zerebralleiden zur Manifestierung bzw. wurde ein bereits bestehendes verschlimmert. Jungen und Mädchen waren gleichermaßen betroffen. 3 Kinder starben. Bei den Krankheitsverläufen dieser 3 verstorbenen Kinder wird wieder deutlich, wie schwierig für den untersuchenden Arzt die differentialdiagnostische Abgrenzung ist, weil auch hier nicht sicher entschieden werden kann, ob der Pockenschutzimpfung bei bestehendem zerebralen Leiden nur ein auslösender und verlaufsbeschleunigender Faktor zukam oder ob eine echte postvaccinale Enzephalitis vorlag, der das Kind auch ohne das Bestehen des Grundleidens erlegen wäre.

2 der verstorbenen Kinder hatten einen zusätzlichen bakteriellen Infekt. Die Obduktionen der 3 Kinder ergaben einmal ein Medulloblastom, im zweiten Fall Gehirnatrophie und im dritten Fall, bei dem zuvor BNS-Krämpfe bestanden hatten, "deutliche Hirnvolumenvermehrung" und Krampf-

schäden.

15 Kinder dieser Gruppe (20) mit latenten Zerebralschäden waren bis zu einem Jahr alt, 4 waren älter als ein, und nur 1 Kind war älter als zwei Jahre. Bei 2 Kindern bestand gleichzeitig eine Rachitis; diese Kinder überlebten. Keine der 12 Liquoruntersuchungen zeigte pathologische Werte. Bei den überlebenden Kindern dieser Gruppe fällt dem "Bakterien-Virussynergismus" keine besondere Rolle zu. Nur 4 Kinder hatten gleichzeitig einen banalen Racheninfekt. Dieser Tatsache entspricht auch das äußerst seltene Auftreten von toxisch bedingten Funktionsstörungen.

12 Kinder wurden elektroenzephalographisch untersucht; 10 zeigten pathologische Veränderungen. Bei 3 Kindern wurde eine Luftfüllung des Ventrikelsystems vorgenommen, das jedesmal deutlich verplumpt erschien. In 12 Fällen waren geistige Rückständigkeit, zerebrale Anfälle oder Wesensveränderungen schon vor der Pockenschutzimpfung bekannt, in den anderen 8 Fällen ergab die Erhebung der Eigenanamnese keine auf einen Hirnschaden hinweisende klinische Daten, doch in 2 Fällen den anamnestischen Hinweis auf eine mögliche geburts-traumatische Schädigung. Die Ursache des zerebralen Leidens konnte nur in wenigen Fällen herausgefunden werden; 4 mal führte man es auf eine perinatale Schädigung zurück, 2 mal auf eine familiäre Belastung, und bei einem Kind nahm man eine Toxoplasmose an.

Die klinischen Diagnosen bei den überlebenden Kindern lauteten 7 mal ganz unspezifisch "Hirnschaden", 4 mal Krampfleiden, 3 mal symptomatische und einmal genuine Epilepsie. 2 Kinder litten an einer zerebralen Kinderlähmung vom hypotonisch-astatischen Typ.

## II: Die Pockenschutzimpfung bei Kindern, bei denen im Anschluß an die Impfung Fieberkrämpfe auftraten.

80 Kinder (37 Jungen und 43 Mädchen) erkrankten im Anschluß an die Pockenschutzimpfung an Fieberkrämpfen. In  $\frac{3}{4}$  der Fälle war die Anamnese unauffällig; doch bei einem Viertel

der Kinder konnten der Vorgeschichte bestimmte Daten, die auf eine tatsächliche oder mögliche Krampfbereitschaft hinwiesen, entnommen werden: 6 Kinder hatten schon früher - meist bei fieberhaften Infekten - gekrampft, bei 4 anderen Kindern wurde in der Familienanamnese eine frühere Krampfbereitschaft von Eltern oder Geschwistern genannt. Bei 6 Kindern konnte ein prä-, peri- oder postnatales Trauma nachgewiesen werden, und 4 Kinder litten an Ekzemen; 2 dieser Ekzemkinder hatten einen pastösen Habitus.

Von 7 Kindern wurden bei weiterer Beobachtung nach der Pockenschutzimpfung erneute Krampfanfälle bei fieberhaften Infekten bekannt. 2 von diesen Kindern waren bereits geburtstraumatisch vorgeschädigt. Bei einem dieser letzteren, das allerdings erst am 51. Tag nach der Impfung an hohem Fieber und mit schwersten Krämpfen und Bewußtlosigkeit akut erkrankte, dachte man an eine fragliche Enzephalitis, weil eine Hemiparese und Schwachsinn mit symptomatischer Epilepsie zurückblieben. 4 weitere Kinder zeigten nach Entlassung aus dem Krankenhaus Nachschäden wie Sekundenkrämpfe beim morgentlichen Aufwachen, Absencen, geistige Rückständigkeit und Bewegungseinschränkung einer Extremität. 2 dieser Kinder gehören in die Gruppe der vorgeschädigten Kinder.

Tab. 13: Altersverteilung bei den Kindern mit Fieberkrämpfen.

| Alter        | Insgesamt | Genesene Kinder | Verstorbene Kinder |
|--------------|-----------|-----------------|--------------------|
| 0-6 Monate   | 2         | 2               | -                  |
| 7-12 Monate  | 29        | 29              | -                  |
| über 1 Jahr  | 45        | 45              | -                  |
| über 2 Jahre | 4         | 4               | -                  |

Somit gehört mehr als die Hälfte (45) der an Fieberkrämpfen erkrankten Kinder in die Altersklasse zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr (s. Tab. 13). Bei 29 Kindern traten die Fieberkrämpfe in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres auf, dagegen bei nur 2 Kindern in der ersten Hälfte des ersten Jahres und nur bei 4 Kindern im dritten und vierten Lebensjahr.

Tab. 14: Die Altersverteilung bei den insgesamt erkrankten Kindern im Vergleich zur Altersverteilung bei den Kindern mit Fieberkrämpfen.

| Alter        | a<br>Prozentualer Anteil<br>der verschiedenen<br>Altersgruppen in<br>Bezug auf die ins-<br>gesamt erkrankten<br>Kinder. | b<br>Prozentualer Anteil<br>der verschiedenen<br>Altersgruppen in<br>Bezug auf die Kin-<br>der mit Fieber-<br>krämpfen. | a:b |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 0-6 Monate   | 15,4%                                                                                                                   | 2,5%                                                                                                                    | 6,2 |
| 7-12 Monate  | 42,6%                                                                                                                   | 36,25%                                                                                                                  | 1,2 |
| über 1 Jahr  | 34,3%                                                                                                                   | 56,25%                                                                                                                  | 0,6 |
| über 2 Jahre | 7,5%                                                                                                                    | 5,0%                                                                                                                    | 1,5 |

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich, ändert sich die Relation der prozentualen Zahl an Gesamterkrankungen zu derjenigen an Erkrankungen mit Fieberkrämpfen. Besonders für die Altersgruppen 0 bis 6 Monate und über 1 Jahr ergeben sich deutliche Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit.

Die meisten Kinder erkrankten am 7. (17), 8. (23), 9. (22) und 10. (9) Tag nach der Impfung, also zum Zeitpunkt der stärksten Impfreaktion. 7 Kinder krampften schon innerhalb der ersten Woche nach der Impfung, aber nicht vor dem 4. Tag p.V.. Nur bei 2 Kindern traten die Krämpfe erst zu Beginn der dritten Woche nach der Impfung auf.

Bei 57 Kindern wurde sicherheitshalber der Liquor untersucht; in nur 8 Fällen ergab die Liquoruntersuchung eine

Zuckererhöhung, in 2 weiteren eine Zellerhöhung.

Von 22 während des Krankenhausaufenthaltes vorgenommenen Enzephalogrammen zeigten 8 eine mehr oder minder ausgeprägte gesteigerte Erregbarkeit des Zentralnervensystems; nur bei 2 dieser Kinder mit pathologischem EEG ergaben sich gleichzeitig pathologische Liquorveränderungen.

Bei 22 Kindern war gleichzeitig ein zumeist harmloser Sekundärinfekt nachweisbar. Die Krankheitsverläufe dieser Kinder unterschieden sich im Durchschnitt nicht von den Krankheitsverläufen der anderen Kinder.

Zusammenfassung:

Fieberkrämpfe traten bevorzugt zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr auf, dagegen auffallend selten in den ersten 6 Monaten (s. Tab. 13 und 14). Bei nur sehr wenigen Kindern konnte im Liquor eine iktogene Zuckererhöhung beobachtet werden. Mehr als ein Drittel der allerdings nur bei 22 Kindern untersuchten Elektroenzephalogramme zeigten passagere Veränderungen. Bei 4 Kindern mit bleibenden Restschäden bleibt die Frage offen, ob diese Kinder eventuell doch eine okkulte symptomarme postvaccinale Enzephalitis durchgemacht haben.

D: Erkrankungen, die zufällig mit der Pockenschutzimpfung zusammenfielen: Änderung der primären Symptomatik durch Syntropie der Ereignisse.

Einige Erkrankungen von Kindern im Anschluß an die Pockenschutzimpfung erscheinen einer besonderen Beobachtung wert; soweit sie bereits im übrigen Teil dieser Studie mitgezählt oder erwähnt wurden, ist auf die entsprechende Stelle hingewiesen. Bei den meisten jedoch handelt es sich um seltenere Krankheiten, die sich nicht ohne Zwang in die bisherige Aufstellung einordnen ließen.

1. Roland M., ein 8 Monate alter bis zur Impfung gesunder Junge, der lediglich mehrere Wochen vor der Impfung 2 mal leichtere Temperaturen hatte (Infekte?), erkrankte am 11. Tag nach erfolgreicher Impfung mit hyperpyretischen Temperaturen; am 13. Tag p.V. kam er unerwartet zum Tode des Kindes unter akutem Kreislaufversagen. Die Sektion ergab eine perivenöse Enzephalitis mit ausgeprägtem Hirnödem; in der Parotis ließ sich eine Cytomegalie feststellen. Demnach wurde auf dem Höhepunkt der Impfreaktion ein latenter Infektionsprozess aktiviert, die Cytomegalie. Retrospektiv können vielleicht die vor der Impfung bemerkten leichteren Temperaturen, die als katarrhalische Infekte aufgefaßt wurden, mit der Cytomegalie in Verbindung gebracht werden. Zusammenfassung: Durch die Pockenschutzimpfung kam es zur Aktivierung einer latenten Cytomegalie, die in foudroyantem Verlauf zum Tode führte.

2. Hans-Jörg M., ein bisher gesunder 7 Monate alter Junge, erkrankte 14 Tage vor der Impfung an einer leichteren Bronchitis. Zugleich erkrankte ein Vetter (Kontakt) an einer Pneumokokkenmeningitis. 6 Tage nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung kam es zu Fieber, Durchfällen und Erbrechen. Am 12. Tag p.V. stationäre Aufnahme wegen schwerer Toxikose mit Bewußtseinstörung. Trotz intensiver Behandlung starb das Kind 30 Tage p.V.. Die Sektion ergab eine Tracheobronchitis, eitrige Meningitis über der rechten und linken Konvexität, Gegend des Kleinhirns und der Basis und eine ausgedehnte Erweichung der darunter liegenden Partien. Im Rachenabstrich hämolysierende Streptokokken und Staphylokokkus aureus. Der gleiche bakterielle Befund konnte im Liquor (ante mortem abgenommen) erhoben werden. Im Darm Dyspepsie-Coli 0111 B 4. Aus den weichen Hirnhäuten ließ sich Aspergillus fumigatus züchten.

Zusammenfassung: Bei dem bereits vor der Pockenschutzimpfung durch einen Infekt geschwächten Kind führte die Impfung zu einem deletären und unbeherrschbaren Aufflammen zahlreicher, wahrscheinlich zuvor schon latent schwelender Infektionen, darunter auch zu einer Pilzinfektion (Antibiotika).

3. Rudolf F., ein 4 Monate alter Junge, bekam 2 Tage nach der Pockenschutzimpfung ein Varizellenexanthem mit hohem Fieber. Am 9. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung kam es zu Benommenheit, Krampfanfällen und Unruhe; sonst normale neurologische Befunde. Der Tod trat am 12. Tag p.V. unter hyperpyretischen Temperaturen ( $42,6^{\circ}\text{C}$ ) ein. Die Sektion ergab eine Bluthirnschrankenstörung mit kapillaren Blutaustritten (Purpura cerebri), Ödem und Hyperämie des Gehirns; ferner subpleurale Blutungen, Anämie und trübe Schwellung des Myocards.

Zusammenfassung: Varizellen und Pockenschutzimpfung führten zu einem schweren infektiös-toxischen Krankheitsbild mit Todesfolge.

4. Das 1,3 Jahre alte Mädchen Elisabeth H. schonte bereits vor der Impfung das linke Bein. Am 11. Tage nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung kam es zu einer fieberhaften Angina, von der sich das Kind schlecht erholte. Das Kind war müde und mißlaunig und litt an Inappetenz. Die Temperaturen waren stets leicht erhöht. 6 Wochen nach der Impfung linksbetonte tonische Krämpfe. 8 Wochen nach der Impfung spastische Hemiparese links; Liquor o.B., Herdbefund im EEG präzentrotemporal rechts, diffuse Erweiterung der Hirnkammern. 3 Monate nach der Impfung entwickelte sich eine abszedierende Pneumonie mit Pyopneumothorax, an dem das Kind starb. Die Sektion ergab die entzündliche Form der diffusen Sklerose, ferner eine abszedierende Pneumonie mit zahlreichen Einschmelzungen, toxische Leberverfettung, terminale Stauungen und trübe Schwellung von Herz und Nieren.

Zusammenfassung: Die Pockenschutzimpfung verschlechterte das Grundleiden. Das Kind starb an einer bakteriellen Komplikation.

5. Das 14 Monate alte Kind Elisabeth B. hatte bereits vor der Pockenschutzimpfung uncharakteristische Symptome: Trinkschwäche, leichte Ermüdbarkeit, zeitweise Unruhe. Keine Zyanose. 3 Tage nach der Impfung erschwerte Atmung und Fieber.

7 Tage später (Impfung erfolgreich) Apathie, schwere Zyanose, Tachykardie und Galopprrhythmus, beschleunigte Atmung. Der Tod trat am 12. Tag p.V. mit Lungenödem ein. Leberschwellung und Fußrückenödem. Im EKG ungewöhnliche Linkshypertrophie. Zusammenfassung: Die Pockenschutzimpfung führte bei einem leichteren, bisher unerkannten angeborenen Herzfehler zur kardialen Dekompensation mit Todesfolge. Eine Myokarditis ließ sich nicht ausschließen.

6. Doris B. wurde im Alter von 2 1/2 Jahren erstmals und mit Erfolg gegen Pocken Schutzgeimpft. Seit dem 6. Lebensmonat rezidivierende Mittelohrentzündungen, letztmalig einen Monat vor der Impfung, wodurch das Kind zum Zeitpunkt der Impfung noch im reduzierten Kräftezustand war. Am 14. Tag p.V. juckender Hautausschlag (Urticaria). Einige Tage später Gesichtsschwellungen, im Urin Eiweiß, granulierte Zylinder und Erythrozyten. BSG 20/37. Noch zwei Monate später Ödeme, Albumenverminderung im Serum, pathologischer Eiweißbefund im Urin. Klinische Diagnose: Nephritis, Nephrose. Zusammenfassung: Das latent schwelende Krankheitsgeschehen wurde durch die Pockenschutzimpfung zur vollen Ausbildung entzündet.

7. Tamara P., das bisher gesunde und 1,2 Jahre alte Kind, erkrankte am 3. Tag nach der Pockenschutzimpfung mit Erbrechen, Durchfällen und tonisch-klonischen Krampfanfällen. Da bei der Lumbalpunktion 220 mg% Zucker nachgewiesen wurden, wurde eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt. Diese ergab den Wert von 650 mg%. Am 7. Tag p.V. starb das Kind jedoch plötzlich.

Zusammenfassung: Der zeitliche Zusammenhang zwischen Pockenschutzimpfung und Erstmanifestation eines Diabetes mellitus erscheint fraglich.

8. Die 9 Monate alte Brigitte B. erkrankte am 6. Tag nach der Pockenschutzimpfung - an einem extrem heißen Frühsommertag. Die Mutter hatte das Kind trotz der großen Hitze sehr

warm eingepackt. 2 Monate vorher hatte das Kind Masern durchgemacht. Die häuslichen Verhältnisse waren schlecht; insgesamt hatte das Kind nur einmal Vigantol erhalten. Schon am dritten Tag nach der Impfung - ausnehmend früh - wurde die Bildung von zwei Pusteln erkennbar. Am 6. Tag waren beide Pusteln voll entwickelt. Am 7. Tag p.V. kam es unter rechtsbetonten tonisch-klonischen Krämpfen zum Tode.

Diskussion und Epikrise: Der Hausarzt vermutete tetanische Krämpfe (Herztetanie) bei florider Rachitis. Außerdem lag eine beschleunigte Impfreaktion mit Hyperpyrexie vor. Eine Ursache für die Beschleunigung der Impfreaktion ist nicht bekannt. Da jedoch beschleunigte Impfreaktionen beim partiellen Antikörpermangelsyndrom auftreten können, muß diese kongenitale Mangelbildung erwogen werden.

9. Hans-Jürgen B., 1,7 Jahre alt, erkrankte am 8. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung mit Schnupfen, Husten und hohem Fieber. Am 14. Tag p.V. Auftreten eines morbilliformen Exanthems, das der Hausarzt zuerst für Masern hielt. Am 16. Tag p.V. hämorrhagisches Exanthem, hyperpyretische Temperaturen, Ausbildung eines bullösen Exanthems, eitrig-otitis media. Noch am gleichen Tage (16 Tage p.V.) trat unter Kreislaufversagen der Tod ein. Die Sektion ergab ein Ödem und eine Hyperämie des Gehirns mit Diapedeseblutungen im Corpus callosum (Purpura cerebri), Entspeicherung der Nebennieren, akute eitrig-hämorrhagische Bronchitis, eitrig-otitis media beiderseits, akute eitrig-tonsillitis, generalisierte Lymphadenitis, starke Dilatation des Herzens mit trüber Schwellung des Parenchyms. Das Impfvirus konnte weder im Liquor noch im Serum nachgewiesen werden.

Zusammenfassung: Auf dem Höhepunkt der Impfreaktion mit Impfexanthem führte ein akuter bakterieller Infekt zu einem ausgeprägten infektiös-toxischen Syndrom, das zum Tode führte.

10. Das 1,3 Jahre alte bisher gesunde Mädchen Gabriele St. erkrankte am 7. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung mit hohem Fieber ( $39,2^{\circ}\text{C}$ ), schweren Krampfanfällen und Be-

Bewußtseinsverlust (2 Tage). Im Liquor: Pandy positiv, 133 mg% Zucker (Liquorkontrolle 5 Tage später o.B.). Rasches Abklingen der enzephalitischen Erscheinungen. 11 Monate p.V. kam es zu Masern mit wiederum schweren Krampfanfällen und Bewußtlosigkeit, die zum Tode führten. Bei der Sektion ergab sich eine Bluthirnschrankenstörung mit Hirnödem und Purpura cerebri, eitrige Bronchitis und Bronchiolitis, interstitielle kapillare Blutungen im Herzmuskel und Nierenparenchym.

Zusammenfassung: Man kann annehmen, daß sich die Pockenschutzimpfung mit anschließender postvaccinaler Enzephalitis für die tödlich verlaufende Masernenzephalitis als Vor Schaden auswirkte. Hinzu kommt noch die Aggravierung der Krankheitsercheinungen durch die mit den Masern gleichzeitig ablaufende bakterielle Infektion (infektiös-toxisches Syndrom mit Purpura cerebri). (Mitgezählt in Kapitel AI).

11. Das 13 Monate alte Kind Rosemarie Sch. war bisher gesund. Am 8. Tag nach erfolgreicher Impfung Fieber, Erbrechen, Somnolenz, Krampfanfälle und spastische Parese; kein Meningismus, Liquorzucker 63 mg%. Nach diesem Zustand Schoonen des rechten Armes. 4 Monate später im Verlaufe eines katarrhalischen Infektes erneut Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Fußkloni; kein Meningismus, Liqor o.B..

Zusammenfassung: Ein katarrhalischer Infekt führte zu einem Enzephalitisrezidiv, dessen erste Manifestation eine postvaccinale Enzephalitis war. (Mitgezählt in Kapitel AI).

12. Roland S., bisher gesund, wurde im Alter von 11 Monaten mit Erfolg gegen Pocken schutzgeimpft. Am 8. Tag p.V. kam es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen der oberen und unteren Extremitäten (Temperatur  $38,5^{\circ}\text{C}$ ) und zu Bewußtseinsverlust. Liquor und EEG o.B.. Am 11. Tag p.V. fieberfreies und gesundes Kind. Am 23. Tag p.V. erneuter Fieberanstieg bis  $39,3^{\circ}\text{C}$ , Racheninfekt und Otitis media. Am 30. Tag p.V. symmetrische schlaffe Lähmung beider Beine, die längere Zeit bestehen blieb. Im Liquor Druckerhöhung, 74/3 Zellen,

Pandy positiv. BSG 15/40. KBR gegen Poliovirus negativ.

Diagnose: Postinfektiöse Polyneuritis.

Zusammenfassung: Es wird angenommen, daß die mit einem Fieberkrampf abgelaufene Pockenschutzimpfung für den nachfolgenden Infekt und seiner neurologischen Manifestation als Vorschaden wirksam wurde. Der bakterielle Infekt bestand mit größter Wahrscheinlichkeit schon einige Tage vor der klinischen Einweisung (23. Tag p.V.), so daß die Pockenschutzimpfung ihn noch indirekt begünstigt haben mag. Ob die postinfektiöse Polyneuritis auf den Begleitinfekt oder auf die Pockenschutzimpfung zurückgeht, muß offen bleiben. Auf Grund der zeitlichen Verhältnisse (25. Tag p.V.) ist ein Zusammenhang mit der Pockenschutzimpfung unwahrscheinlich.

13. Der bei der Untersuchung 2 Jahre alte Reinhard L. war bei der Geburt asphyktisch und krampfbereit. Verspätete statische Entwicklung, Beginn des Sprechens mit 18 Monaten. Die erfolgreiche Pockenschutzimpfung führte am 7. Tag p.V. zu einem schweren Krampfanfall mit Bewußtlosigkeit und Zyanose, der sich nach 7 Wochen ohne äußeren Anlass wiederholte. 3 Monate p.V. erkrankte das Kind an Keuchhusten, in dessen Verlauf es zu schweren generalisierten Krampfanfällen kam. Nach der Genesung Spastik und Imbezillität.

Zusammenfassung: Geburtstraumatische Vorschädigung, postvaccinale Enzephalitis und Pertussisenzephalose waren gegenseitig sich beeinflussende Faktoren, die zu schweren irreparablen Residualschäden geführt haben.

14. Das 2,4 Jahre alte Mädchen Jutta W. kam als Zwillingskind (zweiter Zwilling) untergewichtig zur Welt und hatte nach der Geburt Krampfanfälle. Krämpfe ferner beim Zahnen mit 9 Monaten. Danach unauffällig. Am 8. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung heftige Krampfanfälle, Fieber, Bewußtseinstörung, die vier Tage lang anhielt. Drei Wochen danach zufriedenstellende Erholung, noch vereinzelte leichte Krämpfe. 6 Monate nach der Pockenschutzimpfung kam es im Verlaufe eines katarrhalischen Infektes zu serienmäßigen

schweren Krampfanfällen mit 10 Tage anhaltender Bewußtseins-  
trübung. Die klinische Untersuchung ergab bei der Entlassung  
eine Sehnervenatrophie, Taubheit beiderseits und schwere  
EEG-Veränderungen.

Zusammenfassung: Geburtstraumatische Vorschädigung, post-  
vaccinale Enzephalitis und postinfektiöse Enzephalitis  
(Grippe und Vorschaden durch p.v.E.?) führten in engem Zu-  
sammenhang miteinander zu einer schweren Zerebralschädigung  
mit irreparablen Restschäden. (Mitgezählt in Kapitel AI).

15. Horst G., bisher scheinbar gesund, wurde im Alter von  
6 Monaten erstmals und mit Erfolg gegen Pocken geimpft. 10  
Tage nach der Impfung bemerkten die Eltern eine "gewisse  
Steifigkeit" des Kindes, doch erst 30 Tage p.V. suchten sie  
den Arzt auf. Am 35. Tag p.V. erfolgte stationäre Aufnahme  
mit folgenden Befunden: Opisthotonus, Adduktorensasmus,  
Tonuserhöhung der gesamten Muskulatur mit kaum auslösbaren  
Sehnenreflexen, monotones Dauerschreien, im Liquor Eiweiß-  
erhöhung auf 88 mg%, Liquorzucker 93 mg% (Blutzucker 90 mg%),  
Erweiterung beider Seitenventrikel, rechts mehr als links,  
EEG o.B.. Die serologischen Untersuchungen gegen verschie-  
dene Erreger ergaben einen Listeriosetiter von 1:80 am 37.  
Tag p.V. und von 1:160 am 45. Tag p.V..

Zusammenfassung: Der Listeriosetiter liegt an der Grenze  
der Norm, doch muß infolge des Titeranstieges und des für  
eine reine postvaccinale Enzephalitis ungewöhnlichen Ver-  
laufes (protrahierter Krankheitsverlauf mit enzephalitischem  
Schub vom 30. bis 35. Tag p.V.) die Listeriose in nähere  
differentialdiagnostische Erwägungen miteinbezogen werden.

16. Rüdiger E., ein 11 Monate alter bisher gesunder Junge,  
erkrankte am 8. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung  
mit hohem Fieber und auffälliger Dyspnoe. Physikalische und  
röntgenologische Untersuchung der Lungen o.B., am 9. Tag p.V.  
erhebliche Leberschwellung, Apathie, Erbrechen, blasse Zya-  
nose, Marmorierung der Haut, kühle Akren bei hyperpyretischen  
Kerntemperaturen ( $41,5^{\circ}\text{C}$ ), Leukozytose von 17300 mit Links-

verschiebung (6% Stabkernige). Noch am gleichen Tag trat unter Kreislaufversagen der Tod ein. Die Sektion ergab bei spärlichem histologischen Befund im wesentlichen terminale Veränderungen sowie Hirnödem, Lungenödem, Herzerweiterung.

Zusammenfassung: Eine Enzephalopathie nach de VRIES ist auf Grund des zeitlichen Zusammenhanges mit der Impfung nicht auszuschließen. Klinisch standen jedoch die Symptome einer schweren Kreislaufdysregulation im Vordergrund (toxisches Syndrom mit zentralnervöser Beteiligung).

17. Der 6 Monate alte bisher gesunde Junge Bernhard Sch. erkrankte bereits am zweiten Tag nach der Pockenschutzimpfung mit Erbrechen. Am 10. Tag p.V. hohes Fieber und Unruhe, nach Entfieberung weiterhin allgemeine Unruhe, Erbrechen nach jeder Mahlzeit. Die Krankenhauseinweisung erfolgte am 29. Tag p.V., nachdem es wieder zu einem hohen Fieberanstieg ( $40^{\circ}\text{C}$ ) gekommen war: starkes Erbrechen, Benommenheit, Nackensteife (Liquor o.B.), Rötung beider Trommelfelle. Der Tod trat 11 Wochen nach der Impfung unerwartet ein. Die Sektion ergab eine postinfektiöse Enzephalitis (Enzephalopathie) mit perivenöser Gliazellwucherung, ferner Bronchopneumonie, fibrinöse Pleuritis, trübe Schwellung und Verfettung von Leber und Nieren, Milztumor.

Zusammenfassung: Bereits vor der Impfreaktion (2. Tag p.V.) trat Erbrechen auf, das sich auf der Höhe der Impfreaktion steigerte. Die Symptomatik ging bis zum 2. Krankheitsschub mit der zum Tode führenden Pneumonie nicht zurück. Die Ausbildung perivenöser Gliazellwucherungen benötigt längere Zeit, so daß es sich hier mit größter Wahrscheinlichkeit um eine postvaccinale Enzephalitis (1. Krankheitsphase) handelte. Es ist anzunehmen, daß sie den nachfolgenden Infekt begünstigte.

18. Gerda R., bisher gesund, wurde im 10. Lebensmonat erstmals und mit Erfolg gegen Pocken Schutzgeimpft. Die Impfreaktion war stark, verlief jedoch komplikationslos. Am 32. Tag p.V. brachen bei dem Kind Röteln aus, die einen unerwartet heftigen Verlauf mit hohem Fieber hatten. Zugleich kam es zu

einer umschriebenen Schmerzempfindlichkeit auf Druck im Bereich des rechten Hüftgelenkes. Diese Erscheinungen klangen nach 3 bis 4 Wochen vollkommen ab. Keine ausgeprägten entzündlichen Blutbildveränderungen. Röntgenbild o.B..

Zusammenfassung: Infektarthritiden nach Röteln sind ungewöhnlich. Im vorliegenden Fall mag der kurz vorausgehenden Pockenschutzimpfung aber eine zusätzliche und begünstigende Rolle für die Infektarthritis zugesprochen werden.

19. Jutta Wn. war mit 13 Monaten statisch deutlich retardiert, doch sonst gesund. Am 8. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung kam es zu Apathie und Erbrechen. Am 13. Tag p.V. fielen Unruhe und Zunahme der Trink- und Harnmenge auf. Stationäre Aufnahme 3 Tage später in komatösem Zustand. Blutzucker 600 mg%. Im Liquor 16/3 Zellen. Unter Insulinbehandlung zwar Aufhellung des Bewußtseins und deutliche klinische Besserung, doch immer wieder schrilles Aufschreien und deutliche Unruhe. EEG o.B.. In der Elektrophorese Gamma-Globulin-Mangel.

Zusammenfassung: Ein Antikörpermangel-Syndrom mit postvaccinaler Enzephalitis führte zur Erstmanifestation eines Diabetes mellitus.

20. Der 10 Monate alte Peter W. erkrankte am 11. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung mit Unruhe, hohen Temperaturen und über 5 Tage anhaltendem Erbrechen. Eine Parese des linken Armes bildete sich rasch zurück. Vollkommene Genesung. Kein Begleitinfekt.

Zusammenfassung: Auf dem Höhepunkt der Impfreaktion kam es zu einer flüchtigen Parese des linken Armes (Neuritis?). Kein Begleitinfekt. gute Prognose.

21. Der 11 Monate alte Peter K. hatte am 7. Tag nach erfolgreicher Pockenschutzimpfung einen interkurrenten Infekt und litt in der Folgezeit an Fieber, Inappetenz und Unruhe. Am 10. Tag p.V. Abduzenslähmung links mit Einschränkung der Beweglichkeit nach rechts. Die Parese war noch 3 Monate p.V. nachweisbar. Liquor o.B..

Zusammenfassung: Nach der Pockenschutzimpfung kam es zu einer toxischen (?) Neuritis mit Begleitinfekt.

22. Kurt-Jürgen B. war abgesehen von einer leichten Rachitis bis zum Zeitpunkt der Pockenschutzimpfung gesund. Am 7. auf 8. Tag nach erfolgreicher Impfung erhöhte Temperaturen. Am 12. Tag p.V. Abduzenslähmung rechts. Am 13. Tag p.V. rechtsseitige Okulomotoriuslähmung. Steigerung der Sehnenreflexe. L.P. o.B.. Röntgenaufnahme des Schädels und EEG normal (desgleichen mehrere Kontrollen innerhalb von 5 Wochen). Am 13. Tag p.V. Auftreten von petechialen Blutungen an Hand und Kinn (M. Werlhof). Während der Impfperiode bestand ein interkurrenter Infekt mit Bronchitis. Vollständige Rückbildung der neurologischen Symptome innerhalb von 5 Wochen.

Zusammenfassung: Der "symptomatische" Werlhof (normale Thrombozytenzahl) wird als Folge der kombinierten Infektionen (Toxin-synergismus) aufgefaßt. Bei den neurologischen Störungen (n. oculomotorius und abducens) kann es sich sowohl um eine infektiös-toxisch bedingte zerebrale Durchblutungsstörung als auch um eine umschriebene Enzephalomyelitis handeln. Für erstere sprechen der fehlende pathologische Liquorbefund, das normale EEG sowie die rasche klinische Erholung.

#### E: Erkrankungen bei Wiederimpfungen im Anschluß an die Pockenschutzimpfung.

Bei 23 Wiederimpfungen traten nach der Pockenschutzimpfung leichte und schwere Komplikationen auf. Bei 8 Kindern war die Impfreaktion verstärkt, bei 2 Kindern trat eine Vaccina secundaria auf. Nur 3 Kinder von diesen 8 Wiederimpfungen mit banalen Impfkomplicationen wiesen infektiös-toxische Funktionsstörungen wie Inappetenz, Erbrechen, Kreislaufschwäche und im Differentialblutbild toxische Linksverschiebung (bei 2 Kindern) auf.

Bei 4 Kindern stand eine bakterielle Superinfektion im Vordergrund der Impfkomplication. Diese Fälle sollen im folgenden kurz beschrieben werden.

1. Heinrich B., 12,3 Jahre alt, erkrankte am 13. Tag p.V. an einer Meningokokkenmeningitis mit Erbrechen, Nackensteife und Bewußtseinstörung; im Liquor 36352/3 Zellen, erniedrigter Liquorzucker und stark erhöhter Eiweißwert. Nach einer Behandlung von 2 1/2 Monaten konnte der Junge beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Zusammenfassung: Nach der Pockenschutzimpfung kam es zu einer Meningokokkenmeningitis, die innerhalb von 2 1/2 Monaten vollständig ausheilte. Ein indirekter auslösender Zusammenhang muß beim beschleunigten Reaktionsablauf eines Wiederimpflings auch am 13. Tag p.V. noch angenommen werden.

2. Joseph M., 12,1 Jahre alt, der am Impftag eine eiternde Verletzung am rechten Unterschenkel aufwies, erkrankte 2 Tage p.V. an einem am 13. Tag nach der Impfung letal ausgehenden Tetanus. Ob die erfolgreiche Impfung auf der Höhe der Impfreaktion (7. Tag) die Tetanusinfektion aktiviert hat im Sinne eines Infektions- und Toxinsynergismus muß diskutiert werden.

Zusammenfassung: Nach der Pockenschutzimpfung kam es zu einer tödliche ausgehenden Tetanusinfektion, deren indirekter Zusammenhang mit der Impfung fraglich ist.

3. Bei dem 11,9 Jahre alten, leptosomen und sensiblen Ernst S. traten 11 Tage nach erfolgreicher Wiederimpfung mit heftiger Impfreaktion eine bakterielle Konjunktivitis und ein toxisch-allergischer Bläschenausschlag im Gesicht, an der Wangenschleimhaut, im Rachen und an der Glans auf. Es handelte sich um eine pluriorifizielle Ektodermose. Wegen Benommenheit des Kindes (keine Arzneimittelaufnahme) wurde der Liquor untersucht (normaler Befund); im Differentialblutbild fiel eine toxische Linksverschiebung und im Urin das Vorkommen von reichlich Aceton auf.

Zusammenfassung: Impfreaktion und Superinfektion führten zu einer infektiös-toxischen bzw. toxisch-allergischen Reaktion mit sekundärer Ketonämie (infektiöser Toxinsynergismus bei kombinierter Infektion?).

4. Der 12,4 Jahre alte Hans-Jürgen S. erkrankte 9 Tage nach erfolgreicher Wiederimpfung an einer Angina follicularis mit Hyperpyrexie, Erbrechen, Meningismus und einem erhöhten Eiweiß-

gehalt in Liquor und Urin. Nach 14 Tagen war der Junge wieder gesund.

Zusammenfassung: Wiederimpfreaktion und bakterielle Superinfektion führten zu einem infektiös-toxischen Syndrom.

Erkrankungen von 6 Kindern, die das zentrale und periphere Nervensystem betrafen, sollen in der folgenden Tabelle (s. Tab. 15) zusammengefaßt werden.

Tab. 15: Die wichtigsten anamnestischen und klinischen Daten bei Wiederimpfungen mit Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems.

| Name Geschlecht<br>Anamnese                                                                                    | Alter | Erkan-<br>kungs-<br>tag<br>p.V. | Diagnose                                         | Symptomatik<br>Befunde<br>Nachkrankheit (N.K.)                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H.K. männlich<br>4 Wochen vor der<br>Impfung juckende<br>Schmerzen in<br>den Beinen nach<br>einer Durchnäsung. | 12,3  | 10                              | Polyneuritis                                     | Unklare Lähmungser-<br>scheinungen, Unfähig-<br>keit d. Sitzens<br>u. Stehens, BDR Ø,<br>Babinsky +, <u>L.P.</u><br>221/3 Zellen, Pandy<br>+, Lähmung d. re.<br>Armes u. bd. Beine,<br>Parästhesien, <u>N.K.</u><br>nach 7 Wochen noch<br>geringe Abweichung<br>im Finger-Nasen-Ver-<br>such. |
| R.G. männlich<br>4 Wochen vor der<br>Impfung Sturz vom<br>Baum und Schmer-<br>zen im Kreuz.                    | 13,2  | 1                               | Ischias-<br>syndrom<br>u. allerg.<br>Iritis      | Ischiassyndrom li.,<br>Lasègue bei 60° +,<br>Hypästhesie im Be-<br>reich von L 5, <u>L.P.</u><br>Zellen Ø, Eiweiß<br>erniedrigt.                                                                                                                                                              |
| A.M. männlich                                                                                                  | 11,9  | 8                               | Asept.<br>Meningi-<br>tis,<br>Polyneu-<br>ritis? | Hohes Fieber, Unruhe,<br>Lichtscheue, Nacken-<br>steife, Somnolenz,<br>Opisthotonus, geringe<br>Paresen d.u. Extre-<br>mitäten, herabgesetz-<br>te Reflexe, <u>L.P.</u><br>340/3 Zellen, Pandy<br>+++.                                                                                        |

Forts. Tab. 15:

| Name Geschlecht<br>Anamnese                                                                                         | Alter | Erkran-<br>kungs-<br>tag<br>p.V. | Diagnose                                                     | Symptomatik<br>Befunde<br>Nachkrankheit (N.K.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H.F. männlich<br>Familiäre Ekzema-<br>neigung, Heu-<br>schnupfennei-<br>gung;<br>1 Tag p.V.<br>Leistungs-<br>sport. | 11,9  | 3                                | Enzepha-<br>lomyeli-<br>tis                                  | Beginn mit Rücken-<br>schmerzen, Einwei-<br>sung am 17. Tag<br>p.V., Nackensteife,<br>Berührungsempfind-<br>lichkeit, Dermogra-<br>phismus, Schwäche u.<br>Parästhesien bd.<br>Beine, Spitzfußstel-<br>lung li., gestörter<br>Lagesinn, Reflexe ge-<br>steigert (Klonus),<br>8 Tage lang Blasen-<br>lähmung, L.P. 130/3<br>Zellen (xanthochrom),<br>Eiweiß 438 mg%, N.K.<br>14 Wochen p.V. noch<br>Gangstörung, Laby-<br>rinthstörung. |
| J.T. männlich                                                                                                       | 11,5  | 37<br>[163<br>Tage<br>p.V.]      | Sektion:<br>chron.<br>tbc. Men-<br>ingoen-<br>zephal-<br>tis | Erbrechen, Meningis-<br>mus, Somnolenz, L.P.<br>48 Tage p.V. 1080/3<br>Zellen, Pandy +, Zuk-<br>ker (?), 2 Monate<br>p.V. Tuberkulintest<br>+, L.P. 3 Monate p.V.<br>240/3 Zellen, Pandy<br>++, EEG Schädelpro-<br>zeß li., Hydrozepha-<br>lus.                                                                                                                                                                                        |
| Ch. P. weiblich                                                                                                     | 11,8  | 15                               | Poliomy-<br>elitis                                           | Leichtes Fieber, Un-<br>wohlsein, Erbrechen<br>u. Nackensteife 25.<br>Tag p.V., L.P. 672/3<br>Zellen, Pandy +++,<br>Lähmung des li. Ar-<br>mes u. d. re. Beines,<br>N.K. Paresen d. Schul-<br>tergürtels, d. Bauch-<br>u. d. Rückenmuskula-<br>tur.                                                                                                                                                                                    |

Ferner seien noch 3 Wiederimpflinge erwähnt, die den bisherigen Gruppen nicht zugeordnet werden konnten.

2 Kinder erkrankten im Anschluß an die Pockenschutzimpfung an einem Ikterus. Bei einem dieser Kinder, dessen Erkrankung am 19. Tag p.V. begann, kann ein Zusammenhang mit der Impfung mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, weil einerseits die Inkubationszeit für einen iatrogenen Ikterus 2 Monate und mehr beträgt und andererseits bei einem Wiederimpfling am 19. Tag p.V. die Zeit der Resistenzminderung vorüber ist und somit der Pockenschutzimpfung als Realisationsmoment für einen Ikterus anderer Genese kaum noch eine Bedeutung zukommt. Doch beim zweiten Kind, das am 3. Tag p.V. erkrankte und 2 Monate vor der Impfung eine Hepatitis durchgemacht hatte, kann der Ikterus als ein durch die Impfung provoziertes Hepatitisrezidiv gedeutet werden. Das dritte hier zu nennende Kind (F.A. Allergie!) bekam 15 Tage nach der Impfung Gesichts- und Schlundödeme; das Kind verstarb in Ateminsuffizienz. Die Sektion ergab ein Mediastinalsarkom mit Nierenmetastasen. Hier muß zumindest ein indirekter Zusammenhang zwischen Pockenschutzimpfung und tödlichem Ausgang der Erkrankung angenommen werden, da durch die ödematöse Schwellung das Grundleiden, der raumverdrängende Tumor, vorzeitig zum Tode führte und somit das Krankheitsgeschehen beschleunigt wurde.

F: Erkrankungen bei überalterten Erstimpflingen im Anschluß an die Pockenschutzimpfung.

Unter insgesamt 31 Kindern im Alter von 12 bis 14 Jahren, die im Verlauf der Pockenschutzimpfung erkrankten, befanden sich nur 8 Erstimpflinge. 4 dieser Kinder, von denen 2 mit Vakzineantigen vorgeimpft worden waren, erkrankten nur leicht an verstärkter Impfreaktion, Ekzema vaccinatum und Impfulzera nur ein Kind klagte über vegetative Störungen wie Kopfschmerzen und Übelkeit.

Die anderen 4 Kinder - keines war mit Vakzineantigen vorgeimpft - erkrankten ausnahmslos an postvaccinaler Enzephalitis

Bei 2 von den 3 Verstorbenen konnte die Diagnose autopsisch gesichert werden; beide Kinder hatten zusätzlich eine Lobärpneumonie. Tabelle 16 soll über Symptomatik und Verlauf der Erkrankung Aufschluß geben.

Tab. 16: Die Krankheitsverläufe von 4 überalterten Erstimpflingen, die an postvaccinaler Enzephalitis erkrankten.

| Name | Geschlecht | Alter | Erkrankungstag<br>p.V.    | Diagnose                                                 | Symptomatik<br>Befunde<br>Nachkrankheiten (N.K.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|------------|-------|---------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S.M. | männlich   | 11,5  | 13                        | p.v.E.                                                   | Hohes Fieber, Kopfnackenschmerzen, Erbrechen, Somnolenz, Harnretention, Aufnahme 15. Tag p.V.: Bewußtlosigkeit, Zähneknirschen, Meningismus, Strabismus convergens, Blasenlähmung, L.P. 145/3 Zellen, Fandy +++, Zucker 65 mg%, 19 Tage p.V. psychotische Zustände, ab 30. Tag p.V. Besserung, N.K. psychische Veränderungen, geistige Retardierung, Kreislaufstörungen. |
| K.B. | männlich   | 12,4  | 14<br>[+ 17. Tag<br>p.V.] | Sektion: p.v.E., Lobärpneumonie, Schleimhautblutungen.   | Hyperpyrexie, Bewußtlosigkeit, Krämpfe.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| G.H. | weiblich   | 12,8  | 14<br>[+ 19. Tag<br>p.V.] | Sektion: p.v.E., Lobärpneumonie, Fibrose d. Herzmuskels. | Hyperpyrexie, Somnolenz, Nackensteife, L.P. 63/3 Zellen, Zucker 130 mg% (Blutzucker 90 mg%), 2 Tage lang Streckkrämpfe, Tod u. zentraler Atemlähmung.                                                                                                                                                                                                                    |

Forts. Tab. 16:

| Name Geschlecht<br>Anamnese | Alter | Erkrankungs-<br>tag<br>p.V.  | Diagnose | Symptomatik<br>Befunde<br>Nachkrankheiten (N.K.)                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-------|------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M.M. weiblich               | 14,0  | 12<br>[+ 16.<br>Tag<br>p.V.] | p.v.E.   | Kopfschmerzen, Erbrechen, Somnolenz, Meningismus, Muskelrigor, mäßige Temperaturen, Blasen-Mastdarmlähmung, re. Bein Reflexlosigkeit, li. Bein Hyperreflexie, L.P. 276/3 Zellen, Zucker 130 mg%, Eiweiß erhöht, Tod u. Sopor und Hyperpyrexie. |

Die Pockenschutzimpfung und anschließende Erkrankungen, die nicht mit ihr in Zusammenhang stehen.

Bei 21 Kindern konnte ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Pockenschutzimpfung und der im Anschluß daran aufgetretenen Erkrankung ausgeschlossen werden, weil die entsprechenden Erkrankungen außerhalb des 4. bis 18. (bzw. 21.) Tag nach der Impfung auftraten. Bei 6 Kindern allerdings lag der Krankheitsbeginn wohl vor dem 4. Tag p.V., doch muß in manchen Fällen eine Verschlimmerung des Krankheitsverlaufes durch die Impfung angenommen werden, weil die Erkrankung noch in die Zeit ihrer Wirksamkeit hineinreichte. Für 3 der insgesamt 13 Todesfälle dieser Gruppe könnte ein derartiger Einfluß der Pockenschutzimpfung von „Wichtigkeit“ gewesen sein. Eines dieser Kinder, das schon am Impftag an einer Otitis media und Pharyngitis litt, verstarb am 4. Tag p.V. an einer eitrigen Meningitis; ob in diesem Fall bereits die Pockenschutzimpfung den Eitererreger den Weg bahnte, muß offen bleiben. Ein weiteres Kind, das am ersten Tag nach der Impfung schon die ersten Krankheitszeichen aufwies, starb am 5. Tag p.V. an einer toxischen Enteritis, die vielleicht ohne das Virustoxin nicht letal verlaufen wäre. Das dritte, ein pastöses und an

florider Rachitis leidendes Kind (Krankheitsbeginn 2 Tage p.V.), starb am 4. Tag nach der Impfung an einer Pneumonie mit ausgesprochener Zerebralsymptomatik. Bemerkenswert ist noch der Krankheitsverlauf eines Kindes, das am 2. Tag p.V. an einer Otitis media purulenta mit Erbrechen, Nackensteife und Berührungsempfindlichkeit erkrankte. Die Liquorpunktion ergab schon am 3. Tag p.V. eine erhebliche Zuckererhöhung. Die Rekonvaleszenz war deutlich verlängert; noch über 4 Wochen nach der Pockenschutzimpfung bestanden entzündliche Sekundärererscheinungen. Hier kam der Pockenschutzimpfung wohl ein die Genesung verzögernder Faktor zu, doch kann die einer postvaccinalen Enzephalitis sehr ähnliche Symptomatik nicht mit ihr in Zusammenhang gebracht werden.

Von den 10 übrigen verstorbenen Kindern starben 8 bereits am 2. und 3. Tag p.V., eines am 24. Tag nach der Impfung, das erst einen Tag vorher erkrankt war, und eines erst nach 6 Wochen. Bei 9 dieser Todesfälle war eine Pneumonie die Ursache, die 6 mal autopsisch bestätigt wurde. Das 10. Kind hatte eine durch die Sektion gesicherte Enterocolitis mit Allgemeinintoxikation durchgemacht.

5 Kinder mit Dyspepsie, die in allen Fällen von mehr oder weniger ausgeprägten zentralnervösen Symptomen begleitet war, sollen zum Vergleich noch besondere Erwähnung finden und in Tabelle 17 zusammengefaßt werden.

Tab. 17: Die sog. "toxische Enzephalose" bei Dyspepsie, die bei Kindern nach der Pockenschutzimpfung auftrat aber keinerlei Zusammenhang mit ihr hat.

| Name | Geschlecht<br>Anamnese | Alter | Erkrankungs-<br>tag<br>p.V. | Diagnose  | Symptomatik<br>Befunde<br>Nachkrankheiten (N.K.)                                                          |
|------|------------------------|-------|-----------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| W.G. | männlich               | 0,8   | 38                          | Dyspepsie | Hyperpyrexie, Bewußt-<br>seinstrübung, <u>N.K.</u><br>Schwerhörigkeit,<br>Sprachstörungen (an-<br>geb.?). |

Forts. Tab. 17:

| Name Geschlecht<br>Anamnese                                 | Alter | Erkrankungs-<br>tag<br>p.V. | Diagnose                  | Symptomatik<br>Befunde<br>Nachkrankheiten (N.K.)                                     |
|-------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A.B. männlich<br>Infektanfälligkeit                         | 2,3   | 29                          | Dyspepsie<br>Racheninfekt | Schleimstühle, Fieber,<br>Erbrechen, Krämpfe,<br>Schweißausbruch, Bewußtlosigkeit.   |
| M.K. männlich                                               | 0,6   | 2                           | Dyspepsie                 | Somnolenz, seltener<br>Lidschlag, Fechterstellung.                                   |
| J.G. männlich<br>Geburtstrauma,<br>schon früher<br>Krämpfe. | 1,1   | 2                           | Dyspepsie                 | Fieberkrämpfe.                                                                       |
| I.E. weiblich                                               | 0,9   | 80                          | Dyspepsie                 | Fieber, Unruhe, fahriges<br>Bewegungen, path. EEG,<br>N.K. geistige Rückständigkeit. |

Bei den folgenden 14 Kindern handelt es sich um verschiedene Erkrankungen, die jedoch zumeist eine zerebrale Symptomatik aufwiesen; alle Kinder hatten die Pockenschutzimpfung durchgemacht, jedoch bis zum Tage der Erkrankung und im weiteren Verlauf ohne äußerlich sichtbaren Erfolg. Bei 2 Kindern wurde eine Bestimmung der Antikörper durchgeführt, so daß in den meisten Fällen offen bleiben muß, ob nicht doch in dem einen oder anderen Fall trotz der fehlenden Lokalreaktion die Impfung angegangen war. Da somit in einigen Fällen vielleicht doch der Impfung eine Rolle zukommen mag, seien diese Beobachtungen der Vollständigkeit halber und zum Vergleich mit sekundär erkrankten Kindern mit sichtbarem Impferfolg wenigstens in einigen Beispielen, bei denen der zeitliche Zusammenhang mit der Impfung gegeben ist, geschildert:

1. Der 4 Monate alte Dieter B. war ein pastöses und rachitisches Kind. Am 6. Tag nach der Impfung trat plötzliche Zyanose auf, große unregelmäßige Atmung, gefolgt von Schnappatmung und Bewußtseinsverlust, Hypotonie der Muskulatur. Bei der sofortigen klinischen Aufnahme wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt, jedoch ohne Ergebnis. Kurz darauf starb das Kind. Bei der Sektion Bluthirnschrankenstörung mit Ödem und Blutaustreten (Purpura cerebri), geringe Wandinfiltration der Markvenen. Floride Rachitis.

Zusammenfassung: Es muß erwogen werden, ob die Impfung eines schon vorgeschädigten Kindes nicht als zusätzliches Ereignis zu dem foudroyant tödlichen Verlauf geführt hat. Der Sektionsbefund läßt immerhin auch an eine Enzephalopathie nach de VRIES denken.

2. Der 8 Monate alte Manfred M. erkrankte am 4. Tag nach der Impfung mit Erbrechen, am 6. Tag p.V. mit hohem Fieber. Am rechten Oberarm zwei oberflächliche, strichförmige und reizlose Hautdefekte ohne Area und Pustelbildung. Am 7. Tag plötzlicher Tod unter heftigen Krämpfen. Bei der Sektion eitrige Bronchitis mit bronchopneumonischen Herden, Hyperämie der Hirnhäute, Hirnödem, subpleurale und subendokardiale Blutungen.

Zusammenfassung: Es handelt sich um ein infektiös-toxisches Syndrom mit schwerer Kapillarschädigung bei einer eitrigen Bronchitis. Es muß offen bleiben, ob eine Grippe (in der Anamnese zuvor Erkältung) oder die Pockenschutzimpfung zum toxischen Syndrom eines Virus-Bakteriensynergismus geführt hat. Daß am 6. und 7. Tag die Impfstelle nicht zu sehen war, läßt bei atypischer Lokalreaktion dennoch an ein Angehen der Vakzine-Virusinfektion denken.

3. Heinz Sp. wurde im Alter von 1 Jahr erstmals und ohne Erfolg (ohne sichtbare Lokalreaktion) gegen Pocken schutzgeimpft. Am 7. Tag p.V., dem Tag der Nachschau, erfolgte eine Nachimpfung. Am nächsten Tag (8. und 1. Tag p.V.) trat plötzlich der Tod ein. Die Sektion ergab eine Bluthirnschrankenstörung mit Gefäßwandinfiltraten, wie sie für eine Enzephalopathie nach

de VRIES typisch ist. Es wurde pathologisch-anatomisch die Diagnose einer postvaccinalen Enzephalitis gestellt. Außerdem ergab die Sektion eine ältere Bronchitis mit Bronchiolitis sowie eine ödematöse Durchtränkung aller Organe, insbesondere des Myokards; trübe Schwellung des Leber- und Nierenparenchyms.

Zusammenfassung: 8 Tage nach einer scheinbar erfolglosen Impfung und 1 Tag nach der Revakzination trat der Tod ein. Das für dieses Alter typische Bild einer postvaccinalen Enzephalitis läßt trotz fehlender Lokalreaktion die Vermutung zu, daß die Vakzine-Virusinfektion eventuell doch von allgemeiner Wirkung auf den Organismus war. Es muß offen bleiben, inwieweit die geschilderte Symptomatik und das Hirnödem auch auf ein toxisches Syndrom infolge gleichzeitiger bakterieller Infektionen zurückgehen.

4. Renate G. wurde im Alter von 9 Monaten erstmals und ohne sichtbaren Erfolg gegen Pocken schutzgeimpft. Am Tag der Nachschau erfolgte die Nachimpfung, 2 Tage später traten hyperpyretische Temperaturen auf, ferner Benommenheit, Krampfneigung, Zentralisation des Kreislaufes und eine spastische Bronchitis. Neurologisch fiel eine Spastik beider Arme auf. Klinische Aufnahme am 18. Tag p.V. wegen tonisch-klonischer Krampfanfälle. Im Liquor mäßige Pleozytose (60/3 Zellen) bei deutlicher Zuckererhöhung (115 mg%). EEG o.B.. Anamnestisch ist bemerkenswert, daß das Kind 3 Monate zuvor schwer beeinflussbare Fieberschübe bei leichteren Infekten überstanden hatte; danach war es müde und inappetent (Vorschaden?). Epikrise: Nach Entlassung aus einem 5 monatigen Krankenhausaufenthalt fiel eine besondere Fahrigkeit und Konzentrationsschwäche des inzwischen 1 1/2 Jahre alten Kindes auf.

Zusammenfassung: Inwieweit ein Vorschaden und die augenblickliche Bronchitis allein zu diesem Krankheitsbild führen konnten, muß offen bleiben. Immerhin ist zu erwägen, ob nicht die Erstimpfung ohne Lokalreaktion und die folgende Nachimpfung doch zu der geschilderten Allgemeinreaktion beigetragen haben. Der Liquorbefund, die langsame Genesung und die noch 5 Monate später sichtbare zerebrale Symptomatik sprechen dafür, daß eine postvaccinale Enzephalitis vorgelegen hatte. Serologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

5. Karl-Heinz E. wurde im Alter von 6 Monaten erstmals und ohne sichtbaren Impferfolg gegen Pocken schutzgeimpft. Am 9. Tag p.V. ergab die serologische Untersuchung einen Hämagglutinationshemmungstest von 1:4, am 19. Tag p.V. von 1:16. Danach ist bei fehlender Lokalreaktion das Angehen der Vakzine-Virusinfektion, bewiesen. Am 6. Tag p.V. fiel den Eltern eine ungewohnte Unruhe des Kindes auf. Am 8. Tag p.V. hohe Temperaturen, Erbrechen und rechtsbetonte Krampfanfälle, die zur klinischen Aufnahme führten. Im Liquor 1120/3 Zellen, Erniedrigung des Liquorzuckers, Nackensteife, allgemeine Spastik, parenterale Dyspepsie. Kein kultureller oder bakterioskopischer Keimnachweis. Rasche Besserung unter antibiotischer Behandlung.

Zusammenfassung: Bei fehlender vakzinaler Lokalreaktion, doch erfolgreicher Vakzine-Virusinfektion, kam es am Tage des zu erwartenden Höhepunktes der Impfreaktion (8. Tag p.V.) zu einer purulenten Meningitis (Meningokokken?). Die auf dem Höhepunkt der Allgemeinreaktion bekannte Resistenzsenkung wird den bakteriellen Infekt indirekt gefördert haben.

6. Die 9 Monate alte Elisabeth W. erkrankte am 4. Tag nach der Impfung akut mit hohen Temperaturen. Am 5. Tag p.V. konfluierende flüchtige petechiale Hautblutungen. Plötzlicher Tod am 5. Tag p.V.. Am Impfarm keine Lokalreaktion sichtbar. Sektionsbefund: Meningokokkensepsis, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom.

Zusammenfassung: Man ist geneigt, das Zusammentreffen von Impfung und Meningokokkensepsis als zufälliges Zusammentreffen anzusehen. Ob eine beginnende Impfreaktion, deren Erfolg sich noch nicht äußerlich sichtbar darstellte, den Krankheitsverlauf ("indirekte Beeinflussung") beeinflusst hat, muß offenbleiben.

7. Der 7 Monate alte Klaus A. war vor der Impfung des öfteren krank und befand sich nach einer 2 Monate vorausgehenden Ernährungsstörung noch in reduziertem Allgemeinzustand. Am 6. Tag nach der Impfung Benommenheit, am 7. Tag p.V. Fieber, Inappetenz, Blässe, Apathie. Am 8. Tag p.V. Erbrechen, Hyperpyrexie, Zuckungen im linken Arm. Das Kind verstarb am 9. Tag

p.V. plötzlich. Zu einer lokalen Impfreaktion am Impfarm war es nicht gekommen. Die Sektion ergab eine konfluierende Bronchopneumonie beider Lungen mit Atelektasen, trübe Schwellung der Nieren, toxische Leberverfettung.

Zusammenfassung: In zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung, doch ohne äußerlich sichtbare Impfreaktion, kam es zu einem infektiös-toxischen Syndrom bei schwerer Pneumonie.

8. Der 1,2 Jahre alte Peter Z. machte vor der Impfung einen somatisch retardierten Eindruck. Am 7. Tag p.V. Nackensteife, Fieber. Am 9. Tag p.V. Somnolenz, beschleunigte Atmung, Hypotonie der Muskulatur, Liquor o.B.. Am 12. Tag p.V. verstarb das Kind. Es lag eine auch röntgenologisch gesicherte Pneumonie vor. Eine örtliche Impfreaktion war nicht nachweisbar.

Zusammenfassung: In zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung, doch ohne äußerlich sichtbare Impfreaktion, kam es bei einem somatisch retardierten Kind zu einer schweren Pneumonie mit neurologischer Symptomatik.

9. Edwin G. wurde im Alter von 7 Monaten gegen Pocken Schutzgeimpft. Ohne sichtbare Krankheitserscheinungen verstarb das Kind plötzlich am 4. Tag p.V.. Eine lokale Impfreaktion war nicht sichtbar vorhanden. Es lagen ein katarrhalischer Infekt und eine floride Rachitis vor (Sektion). Histologisch stellte sich eine ausgeprägte Bluthirnschrankenstörung dar.

Zusammenfassung: Auf Grund der faßbaren Befunde findet der plötzliche Tod des Kindes keine ausreichende Erklärung. Eine mitbestimmende Rolle der Schutzimpfung bei diesem Ereignis ist unwahrscheinlich.

10. Martina Sch. wurde im Alter von 1,1 Jahren erstmals gegen Pocken Schutzgeimpft. Am 11. Tag p.V. trat mit Krampfanfällen und entsprechender neurologischer Symptomatik das typische Bild einer Meningoenzephalitis auf. Die Impfung führte weder zu einer sichtbaren Lokalreaktion noch waren im Blut Antikörper gegen Vakzinevirus nachzuweisen.

Zusammenfassung: Obgleich der zeitliche und klinische Verlauf

der Enzephalitis an eine postvaccinale Enzephalitis denken ließ, läßt sich diese jedoch auf Grund der fehlenden lokalen und allgemeinen Reaktion ausschließen.

Die Einordnung der Kasuistik unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt ist nicht möglich. Immerhin läßt sich aus einigen der beschriebenen Krankheitsbeobachtungen ersehen, daß das "typische" Bild einer postvaccinalen Enzephalitis klinisch sowie bei Kleinkindern sogar auch pathologisch-anatomisch (Bluthirnschrankenstörung) kopiert werden kann, obgleich sich ein Zusammenhang mit der Pockenschutzimpfung ausschließen läßt. Dagegen zeigen einige andere Krankheitsverläufe, daß ohne sichtbare Impfreaktion sich doch auf Grund der Antikörperbestimmungen ein Zusammenhang mit der Pockenschutzimpfung ergibt; er muß auch wahrscheinlich für einige Erkrankungen angenommen werden, bei denen die Antikörperbestimmung unterlassen wurde. Die Beschreibung gerade dieser "Grenzfälle" zeigt, wie problematisch die Beurteilung von kausalen Zusammenhängen sein kann.

## Überblick über die einzelnen Unterkapitel.

### Allgemeiner Teil:

Alter: Wenn Kinder im Verlauf der Pockenschutzimpfung erkranken, dann ist die Sterblichkeit bei Säuglingen und Kleinkindern hoch. Es handelt sich hier aber nicht um "absolute" Zahlenangaben, da die Gesamtzahl der Geimpften je Altersgruppe zu der Zahl der Verstorbenen unberücksichtigt bleibt. Irgendwelche Rückschlüsse auf ein "optimales" Impfalter können daher allein aus diesen Angaben nicht gezogen werden.

Rolle der Vorbelastung: Obgleich sich der pathogenetische Einfluß von sog. "Vorbelastungen" schwer definieren läßt, muß festgehalten werden, daß Kindern, die damit behaftet sind, eine erschreckend hohe Rate am infausten Ausgang von Impfkomplicationen zukommt: auf die Rolle einer floriden Rachitis sei in diesem Zusammenhang ganz besonders eingegangen.

### Spezieller Teil:

A,I.Postvaccinale Enzephalitis: 82 (= 15,7%) der in vorliegender Arbeit untersuchten Kinder machten eine postvaccinale Enzephalitis durch. 29 (= 35,4%) Kinder, von denen die meisten obduziert wurden, starben. Die Hälfte von den 53 überlebenden Kindern behielten zerebrale Schäden zurück. Die Beurteilung des Krankheitsbildes ergab sich in erster Linie aus der klinischen Symptomatik. Die Ergebnisse der in 3/4 der Fälle vorgenommenen Liquorpunktionen waren sehr unterschiedlich, und es ließen sich für die spezielle Diagnostik keine auswertbaren Daten gewinnen; nur 11 der 59 untersuchten Liquores wiesen eine isolierte Zuckererhöhung auf. Auch waren die wenigen EEG-Untersuchungen im Großen und Ganzen für Diagnose und Prognose von geringer Bedeutung.

A,I/a und A,I/b. Postvaccinale Enzephalitis mit und ohne begleitenden Infekt: Insgesamt erkrankten 82 Kinder an postvaccinaler Enzephalitis: 50 Kinder ohne sichtbaren Zweitinfekt, 32 Kinder mit gleichzeitig bestehendem meist banalen

Sekundärinfekt. Die Sterblichkeit war bei beiden Gruppen etwa gleich groß. Die vorgeschädigten Kinder (mehr als 50% bei beiden Gruppen) verteilten sich gleichermaßen auf die verstorbenen und überlebenden Kinder. Die Zahl der Kinder mit bleibenden oder passageren Nachschäden war auffallend hoch.

Tab. 3 und Tab. 5: Vergleicht man die Kinder, die an einer postvaccinalen Enzephalitis erkrankten mit und ohne begleitende leichte Infekte, so fällt auf, daß schon das Hinzutreten auch nur eines leichten Infektes den Krankheitsverlauf wesentlich verschlechtert.

#### A,II. Verstärkte Impfreaktion (s.o.).

B. Bakterielle Superinfektion: Ein Drittel aller in vorliegender Arbeit beschriebenen Impfkomplicationen sind Sekundärinfektionen. An Sekundärinfektionen starben mit 47,6% deutlich mehr kranke Kinder als an den postvaccinalen Enzephalitiden (35 bis 38 %) selbst. Auch hier sind viele Kinder konditionell und konstitutionell vorbelastet; im Vergleich zu den Kindern mit postvaccinaler Enzephalitis, bei denen mehr als die Hälfte vorgeschädigt waren, sind jedoch viel weniger Kinder betroffen.

Bakterielle Meningitis: Von 16 eitrigen Meningitiden nach der Pockenschutzimpfung verliefen 9 tödlich. Bei den Verstorbenen setzte die Krankheit nach der Impfung früher ein als bei den Überlebenden und verlief bei ersteren parakut unter den Zeichen einer toxischen Kreislaufschädigung und Hyperpyrexie, während bei den überlebenden Kindern die Zerebralsymptomatik im Vordergrund stand.

#### C,I. Die Pockenschutzimpfung bei Kindern mit angeborenen oder perinatal erworbenen Zerebralschäden (s.o.).

C,II. Die Pockenschutzimpfung bei Kindern, bei denen im Anschluß an die Impfung Fieberkrämpfe auftraten: Fieberkrämpfe traten bevorzugt zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr auf, dagegen auffallend selten in den ersten 6 Monaten (s. Tab. 13 und 14). Bei nur sehr wenigen Kindern konnte im Liquor

eine iktugene Zuckererhöhung beobachtet werden. Über 1/3 der allerdings nur bei 22 Kindern untersuchten Elektroenzephalogramme zeigten passagere Veränderungen. Bei 4 Kindern mit bleibenden Restschäden bleibt die Frage offen, ob diese Kinder eventuell doch eine okkulte symptomarme postvaccinale Enzephalitis durchgemacht haben.

D. Erkrankungen, die zufällig mit der Pockenschutzimpfung zusammenfielen: Änderung der primären Symptomatik durch Syntropie der Ereignisse (s.o.).

E. Erkrankungen bei Wiederimpfungen im Anschluß an die Pockenschutzimpfung (s.o.).

F. Erkrankungen bei überalterten Erstimpfungen im Anschluß an die Pockenschutzimpfung (s.o.).

Die Pockenschutzimpfung und anschließende Erkrankungen, die nicht mit ihr in Zusammenhang stehen (s.o.).

## D i s k u s s i o n

Das umfangreiche Material und die Vielzahl der zu berücksichtigenden Daten machen es kaum möglich, die vorliegende Untersuchung nur nach einem Gesichtspunkt und nur nach einem klinischen Leitbild auszurichten. So muß bei der Fülle des Materials die Diskussion lückenhaft bleiben. Mit einer solchen Beschränkung treten aber bestimmte klinische Fragestellungen deutlicher hervor. Außerdem liegen im sonst unberechenbaren Ablauf einer Krankheit hier wenigstens einige Daten mehr fest als sonst üblich: steht doch zu Beginn der hier beschriebenen Erkrankungen die Pockenschutzimpfung, und bei dieser ist ja der Zeitpunkt der Vakzine-Virusinfektion und der nachfolgende normierte Ablauf der Impfreaktion bekannt. Was also kann diesen Ablauf beeinflussen?

### Wie wirken zusätzliche infektiös-toxische Schädigungen und vorbelastende Faktoren auf den normalen Impfverlauf?

Mit dieser Frage ist zu klären, ob außer den bisherigen Methoden sich noch weitere Möglichkeiten einer Prophylaxe von Impfschäden und abnormen Impfverläufen anbieten.

Klinisch am auffälligsten und zahlenmäßig wichtig ist der Einfluß infektiös-toxischer Schädigungen. Diese treten klinisch bei vegetativ labilen und am Rande der Dysregulation stehenden Kindern am deutlichsten hervor. Aber auch Vorschädigungen des Zentralnervensystems (s.a. Tab. 2 und 4) und des Kreislaufapparates spielen in diesem Zusammenhang eine große Rolle, sei es, daß es sich um mühsam kompensierte Regulationen handelt oder daß hier wirklich ein "punctum minoris resistentiae" vorliegt, das dem Impfvirus zusätzliche Haft- und Wirkungsmöglichkeiten gibt. De VRIES (1964) beschreibt 47 eigene und zitierte Beobachtungen, bei denen Kinder zumeist im Alter bis zu 2 Jahren plötzlich nach der Pockenschutzimpfung verstorben sind; die Sektion ergab bei allen diesen Kindern bei sonst spärlichem makroskopischen und mikroskopischen Befunden ein Hirnödem. Fast immer fand de VRIES komplizierende Erkrankungen (z.B. bakterielle Superinfektion) und Vorschädigungen vor.

### Bakterielle Superinfektion und Pocken Schutzimpfung (Bakterien-Virussynergismus).

Es ist einleuchtend, daß das Zusammentreffen zweier infektiöser Geschehen zu stärkeren infektiös-toxischen und allgemeinen Wirkungen führen muß. Im Falle der Pockenschutzimpfung - und dies zeigen besonders die perakut zum Tode führenden Superinfektionen - kommt es nicht allein zu einer Summation der infektiös-toxischen Komponenten, sondern offensichtlich auch zu ihrer Wirkungspotenzierung. Vergleicht man die Kinder, die an einer postvaccinalen Enzephalitis verstorben sind, mit denjenigen, wo eine kombinierte Infektion zum Tode geführt hatte, so findet man gerade bei den perakuten Krankheitsverläufen eine sich ähnelnde Symptomatik. Ausgesprochene neurologische Befunde brauchten zu ihrer Entwicklung stets einige Tage. Es liegt nahe, bei den kombinierten Infektionen, wo offensichtlich der bakterielle Infekt den Ausschlag zu einem tödlichen Ausgang gibt, eine rechtzeitige Behandlung der ersten Symptome zu fordern. Beschränkt man sich aber auf die typischen Symptome einer bakteriellen Erkrankung, so wird die antibakterielle Behandlung vermutlich zu spät zur Wirkung kommen, um den Verlauf noch wesentlich abändern zu können.

Was also sind die Symptome einer solchen kombinierten Infektion? Nach kurzdauernden vegetativen Krankheitszeichen wie Unruhe, Inappetenz, Erbrechen und öfters auch leichteren Durchfällen, häufig aber auch ganz plötzlich und unvermittelt, kommt es unter akutem Fieberanstieg zu einer Störung der Kreislauffunktionen mit Zeichen der Zentralisation wie z.B. kalte und blasse Akren und kleinem harten Puls. Bei den foudroyant verlaufenden Fällen ist diese Dysregulation häufig verbunden mit Bewußtseins-trübung und generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen. Die größte Häufung an Todesfällen nach der Impfung trat bei Kindern mit bakterieller Superinfektion in der Altersgruppe von 0 bis 6 Monaten auf.

### Die Rolle der Vorbelastung bei Kindern mit bakterieller Superinfektion.

Von 151 Kindern mit einer bakteriellen Superinfektion war  $\frac{1}{3}$  durch bereits bestehende zerebrale Schäden oder vorangehende

Erkrankungen vorbelastet. Besonders auffallend ist hierbei die Rolle der floriden Rachitis, die bei 14 Kindern unter einem Jahr diagnostiziert wurde; 13 dieser Kinder verstarben, die meisten von ihnen akut innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Impfkomplication. RIEGEL und KOSSEL fanden bei einem Beobachtungsgut von 219 hyperpyretischen Toxikosen, daß bei 56% der Kinder gar keine oder nur eine mangelhafte Vitamin-D-Prophylaxe durchgeführt worden war (s.a. MÜLLER, G.).

#### Ursachen für infektiös-toxische Wirkungen.

Bei hochfieberhaften Erkrankungen wird vor allem der Volumenmangel im Kreislaufsystem angeschuldigt; er kommt durch die infektiös-toxische Schädigung der Kapillaren mit Erhöhung ihrer Permeabilität zustande; er wird ferner durch die Funktionsstörung der Vasomotoren und der zentralen Regulationszentren verstärkt; die Erweiterung der peripheren Strombahn infolge der physikalischen und chemischen Wärmeeinflüsse verhindert eine wirkungsvolle Gegenregulation; es wird also einer ausreichenden Vasokonstriktion in weniger lebensnotwendigen Kreislaufgebieten dadurch entgegengewirkt (vgl. ARNOLD). Die Folgen eines solchen Volumenmangels im Kreislauf sind Mangeldurchblutung und Funktionsstörungen von Herz und Gehirn. Toxine, die als Antigene wirken, können im weiteren Verlauf der Erkrankung auch zu hyperergischen Reaktionen führen und auf diesem Wege Störungen der peripheren und zentralen Regulationen hervorrufen (BICKEL; LYON; HOHENSTEIN). Wahrscheinlich spielt auch das hypophyso-adrenale System bei infektiös-toxischen Schädigungen der Kapillaren und hyperergischen Reaktionen eine nicht geringe Rolle (BICKEL; PETTE; MÜLLER, G.). MICKERSON beobachtete bei 4 Patienten, die an Grippe erkrankt waren, eine Störung des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde mit Blutdrucksenkung, EEG-Veränderungen, psychischen Depressionen und Verminderung der 17-Ketosteroide im Urin (s.a. SKANSE und MIÖRNER). Vegetativ bedingte Kreislaufregulationen beeinflussen die Gehirnfunktionen entscheidend (SCHNEIDER, M., 1950, 1956; SCHWARZ, H.J.; ZÜLCH): ein hoher Sauerstoffbedarf, und dementsprechend eine hochgradige Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel bei relativ geringen vaskulären, vasomotorischen Regulationsmög-

lichkeiten (SCHWARZ, H.J.), kennzeichnen den engen Bereich der Funktionsbedingungen für das nervöse Zentralorgan.

Das kindliche Gehirn ist nach JUNG gegenüber toxischen Einflüssen besonders empfindlich. Aber auch vegetative Dysregulationen mit einer Änderung der Durchblutungsgröße, und bei Kindern mittelbar mit einer Änderung des Elektrolyt- und Flüssigkeitsgehaltes der Gewebe (Ödemneigung!), müssen sich auf den Zustand und die Funktionen des Zentralnervensystems auswirken (OPITZ und M. SCHNEIDER). Die Übergänge sind daher von leichteren Funktionsstörungen bis zum Hirnödem und zur Purpura cerebri fließend (s.a. FRICK). BODECHTEL beobachtete, daß bei Erwachsenen vor der antibiotischen Ära eine Purpura cerebri häufiger auftrat als heute. In der vorliegenden Zusammenstellung konnte bei Kleinkindern einige Male eine Purpura cerebri beobachtet werden; sie trat insgesamt 4 mal bei Superinfektionen nach der Pockenschutzimpfung (Gesamtzahl 151, davon 72 Verstorbene) und 18 mal bei postvaccinalen Enzephalitiden (Gesamtzahl 82, davon 29 Verstorbene) auf. Da in der ersten Gruppe der Verstorbenen, bei denen die bakterielle Superinfektion das klinische Bild klar beherrschte, nicht in allen Fällen Sektionen durchgeführt wurden, darf angenommen werden, daß eine Purpura cerebri einige Male der Diagnose entging.

#### Bakterielle Superinfektion und andere Viruserkrankungen.

Schon viele Autoren konnten feststellen, daß infektiös-toxische Einflüsse bei Infektionskrankheiten durch kombinierte Virus-Bakterieninfekte verstärkt werden (MAHNKE; STICKL, 1960; STICKL, E. SCHMIDT und COLAKOV; LEOPOLD); von Wichtigkeit ist, daß die Virusinfektion dem bakteriellen Infekt vorausgeht (STICKL, 1963). BRAUN, BUCKE, KIENITZ, MARGRET und WINDORFER diskutieren die Bahnung einer Staphylokokkenpneumonie durch Varizellen.

Vorwiegend wurden bisher Superinfektionen bei Influenza-Virus-Infektionen und Masern berichtet. KEITEL beobachtete bei 2/3 seiner Influenzafälle bakterielle Superinfektionen und auffallend häufig eine Kreislaufabläßigkeit und Beteiligung des Zentralnervensystems (s.a. v. OLDERSHAUSEN; v. OLDERSHAUSEN und MARSCH; MILLER, W.R. und JAY). Fast jede Grippepneumonie

stellt eine bakterielle Komplikation dar und ist wegen der infektiös-toxischen Erscheinungen (Extrasystolen, Pulsunregelmäßigkeiten, Blutdruckabfall, Kollapserscheinungen) sehr gefürchtet (ODENTHAL). Oft beherrscht die bakterielle Superinfektion so eindeutig das Krankheitsbild, daß ohne Laborbefunde die vorausgehende und bahnende Virusinfektion verkannt wird (PARROT und Mitarbeiter). DONALD beschreibt 17 an Influenza A verstorbene Patienten, bei denen, abgesehen von einer negativen Ausnahme, die Bakterienkultur positiv ausfiel.

#### Differentialdiagnostische Probleme.

Aber auch primäre Störungen des Zentralorgans wirken sich bekanntlich auf die übrigen Körperfunktionen aus (ESSER). Sieht man die mit der eben geschilderten Symptomatik weitgehend übereinstimmende postvaccinale Enzephalitis nach de VRIES als altersspezifische Form der postvaccinalen Enzephalitis an und vergleicht damit die parallel auftretenden zentralnervösen und vegetativen Funktionsstörungen, so ergibt sich klinisch ein sehr ähnliches Bild (höhere Krampfhäufigkeit bei Kleinkindern nach der Enzephalopathie im engeren Sinne?). Damit stellt sich für uns die Frage, ob überhaupt eine klinische Unterscheidung zwischen der unmittelbaren Alteration des Nervengewebes durch das Impfvirus im Sinne einer postvaccinalen Enzephalitis und den mittelbaren zentralnervösen und vegetativen Funktionsstörungen im Zuge einer verstärkten Impfreaktion bei Kleinkindern möglich ist. Mit anderen Worten: es dürfte nie gänzlich zu klären sein, wieviele der klinisch als postvaccinale Enzephalopathien definierten Krankheitsbilder bei Kleinkindern in Wirklichkeit auf eine kombinierte Infektion mit potenziierter infektiös-toxischer Komponente zurückgehen. Untersuchungen des Liquors und Blutbildes und vor allem auch elektroenzephalographische Ableitungen haben, soweit hier zu belegen, nichts zur Klärung der Differentialdiagnose beigetragen.

#### Die "toxische Enzephalose".

Auch bei den Erkrankungen, bei denen der fernere klinische Verlauf das Vorliegen einer postvaccinalen Enzephalitis un-

wahrscheinlich erschienen ließ, standen zentralnervöse Symptome wie Erbrechen, Apathie, Bewußtseinstörung, Krämpfe und Nackensteife klinisch im Vordergrund. Alle diese Kinder wiesen kombinierte Infektionen auf. Dabei waren die zentralnervösen und vegetativen Symptome nach bisher scheinbar normalem Impfverlauf das erste alarmierende Krankheitszeichen, das Eltern und Kinder zum Arzt führte - fast immer, bevor noch die bakterielle Infektion klinisch manifest wurde. Dies spiegelt sich auch deutlich in den Einweisungsdiagnosen der Hausärzte wieder: selten (und dann stets in der Verbindung mit der Diagnose "Enzephalitis") wird die letztlich entscheidende bakterielle Erkrankung als Einweisungsgrund genannt.

49 von 151 Kindern mit bakteriellen Superinfektionen p.V. wiesen ausgesprochene zerebrale Symptome auf (s.o.). Diese "toxischen Enzephalosen" sind auch von anderen Infektionskrankheiten her bekannt (MÜLLER, G.; RIEGEL und KOSSEL). In letzter Zeit haben ihr KELLER, ferner VIVELL und KIENAST als "Enzephaloenteritis" besondere Aufmerksamkeit gewidmet. STICKL, E. SCHMIDT und COLAKOV beschrieben sie bei einer Reihe anderer kindlicher Infektionskrankheiten (1964). Die bakterielle Superinfektion stellt eine der wichtigsten Gefährdungen nach der Pockenschutzimpfung dar.

Der Einfluß der Pockenschutzimpfung auf die Reaktionslage des Organismus (am speziellen Beispiel der Meningokokkenmeningitis). Eine Frage von praktischem und theoretischem Interesse ergibt sich nach jeder Pockenschutzerstimpfung: wie lange ist mit einer Resistenzsenkung p.V. gegenüber Sekundärinfektionen zu rechnen (s. Seite 40-41).

Den Erfahrungen im Laufe der Jahre nach dürfte als gesichert gelten, daß es nach der Pockenschutzimpfung zu einer mehr oder weniger lang anhaltenden Verminderung der allgemeinen Widerstandskraft kommt, wenn auch GROTH (1935) jede Provokation einer Sekundärinfektion durch die Pockenschutzimpfung ablehnte. Es wird angenommen, daß die Impfreaktion verantwortlich für die Änderung der Abwehrlage ist, und tatsächlich lassen sich heftige Impfreaktionen lokaler und allgemeiner Art bei den Superinfektionen von klinischer Bedeutung beobachten. Erst die

Möglichkeit, die Reaktionslage des Organismus durch die Antwort auf verschiedene Antigene im Hauttest zu prüfen, erlaubte gewisse Rückschlüsse. Durch MORO und KELLER (1926) wurde bekannt, daß nach der Pockenschutzimpfung die Tuberkulinproben in unspezifischer Weise positiv werden können. Dieses Phänomen verschwindet nach FEHRINGER innerhalb von 3 Wochen nach der Impfung. EHRENGUT und RÜSTOW (1957) gaben auf Grund klinischer Beobachtungen an Poliomyelitiskranken diese kritische Zeitspanne der Resistenzsenkung mit 5 bis 21 Tagen nach der Impfung an. ORGLER beobachtete (1922), daß die Angina nach der Pockenschutzimpfung meistens am 5. bis 6. Tag p.V. auftritt. SCHLEUSSING und TZSCHENTKE berichteten (1962) über Sektionsbefunde an 33 Kindern, die zwischen dem 3. und 26. Tag nach der Impfung an einer Pneumonie verstorben waren. Bei 30 Kindern trat die Pneumonie am 5. Tag p.V. auf. Die ersten Symptome einer bakteriellen Osteomyelitis nach der Pockenschutzimpfung sind zumeist zwischen dem 12. und 14. Tag p.V. zu verzeichnen (SOLITO, 1932; SEWALL, 1949; ELLIOT, 1959). Da von Beginn einer Osteomyelitis bis zu ihrem Manifestwerden mindestens eine Woche vergehen muß, so ist auch hier der Krankheitsbeginn etwa am 5. bis 6. Tag p.V. anzusetzen. Die Meningokokkenmeningitis nach der Pockenschutzimpfung eignet sich zur Beurteilung dieser Resistenzverhältnisse besonders gut. Da die Inkubationszeit der Meningokokkenmeningitis und -sepsis 2, höchstens 4 Tage bei Kleinkindern beträgt, lassen sich die Phasen der Resistenzverminderung einigermaßen genau bestimmen. Hinzu kommt, daß der Meningokokkus zu den ubiquitären und saprophytären Keimen gehört, bis er durch Provokation in seiner Virulenz und Invasivität seine gefürchtete Pathogenität erlangt. Dies bedeutet, daß bei einem Keimträger bei gleichbleibenden bakteriellen Verhältnissen es nur die Änderung der Reaktionslage des Wirtsorganismus sein kann, die zur Meningokokkenmeningitis oder -sepsis führt.

Wir können über 14 Kinder mit einer Meningokokkenmeningitis p.V. berichten. Es ergibt sich aus unseren Unterlagen, daß der Verlauf der Erkrankung um so foudroyanter und bösartiger

ist, je näher der Beginn der Infektionskrankheit am Höhepunkt der Impfreaktion liegt, d.h. der Verlauf der Meningokokkeninfektion war infaust, fand er zwischen dem 9. und 10. Tag p.V. statt: er war andererseits nicht so ungünstig, wenn die Infektion zwischen dem 14. und 21. Tag einsetzte. Nur in einem einzigen Fall trat die Meningokokkenmeningitis am 25. Tag p.V. auf. Da bei diesem Kind jedoch kurz zuvor eine Pertussis vorgelegen hatte, ferner dieses Kind neben einer floriden Rachitis eine geburtsstraumatische Schädigung aufwies, ist in diesem Fall die Frage des Zusammenhanges der Resistenzsenkung mit der Pockenschutzimpfung sehr fraglich. Hieraus ergibt sich, daß die Resistenzverminderung nach der Pockenschutzimpfung durchschnittlich bis zum 16. bis 17. Tag und ausnahmsweise höchstens bis zum 21. Tag angesetzt werden darf.

Diese Resistenzminderung dürfte beim normierten Ablauf der Pockenschutzimpfung mit geringen Schwankungen stets den gleichen Zeitraum betreffen und um den Höhepunkt der Impfreaktion zeitlich anzusetzen sein. Änderungen bei anderen bakteriellen Superinfektionen ergeben sich höchstens durch den anderen Charakter der Erreger, d.h. vor allem den anderen Inkubationszeiten wie z.B. bei der Tuberkulose mit ihrem chronischen Verlauf. Dabei muß berücksichtigt werden, daß vermutlich die Inkubationszeit einer Infektion in einem in seiner Abwehrkraft geschwächten Organismus verkürzt ist.

Diesen Beobachtungen über die Phase der Resistenzminderung am Kranken entsprechen die übrigen klinischen Befunde bei normalem Impfverlauf (s.b. HERRLICH): Schon ab 4. Tag p.V. zeichnet sich eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit ab, eine toxische Granulation der Leukozyten ist etwa am 5. Tag p.V. zu verzeichnen. Die Leukopenie zwischen dem 8. und 10. Tag p.V. geht zwischen dem 14. und 20. Tag in eine Leukozytose mit Linksverschiebung über. Ein bis zwei Tage nach dem Areastadium kommt es nach GÄDECKE zu einer Funktionssteigerung der Nebennierenrinde. Diese Werte sind nach dem 21. Tag in der Regel wieder normalisiert bzw. bilden sich zur Norm zurück. Zusammenfassend ergibt sich also, wie der normale und

pathologische Impfverlauf zeigt, daß mit einer Änderung der Reaktionslage und mit einer Resistenzverminderung nach der Pockenschutzimpfung maximal bis zum 21. Tag p.V. gerechnet werden kann. Alles, was darüber hinausgeht, ist auf andere begleitende und nachfolgende Infektionen zurückzuführen.

Die überschießende Impfreaktion. Jedoch, auch ohne daß sich früher oder später das Vorhandensein eines kombinierten Infektes oder ein direkter Befall des Zentralnervensystems im Sinne einer Enzephalitis herausstellen würde, treten bei manchen Kindern im Verlauf der Impfreaktion scheinbar besorgniserregende, jedoch meist schnell abflauende, vegetative und zentralnervöse Reaktionsausschläge auf. Ihre Ursache bleibt in den meisten Fällen unklar: jedenfalls handelt es sich bei den meisten dieser Kinder um sensible Kleinkinder mit normalerweise schon heftigen Reaktionsmöglichkeiten. Während ihnen in der Literatur bisher nicht zuletzt auch von jugendpsychiatrischer Seite her (FREUND, J.), lebhaftes Interesse entgegen gebracht wurde, treten sie in der vorliegenden Studie doch nur als Einzelfälle auf.

Es muß erwogen werden, ob nicht bei einigen dieser Kinder doch vorbelastende Momente im Sinne einer latenten Hirnschädigung (schwere Geburt, Asphyxie post partum, frühere Krämpfe usw.) vorgelegen haben, obwohl sie sich bisher einer genauen diagnostischen Definition entzogen hatten. Diese an der Grenze zur verstärkten Impfreaktion stehenden Störungen ließen sich für eine der vorliegenden Studie gerechtfertigten Aufstellung nur schwer objektivieren. Sie fanden daher nur knappe Erwähnung (s. Kapitel A,II und Tabelle 6). Abgesehen davon, daß es sich nur um Einzelfälle handelte, trat hier besonders deutlich hervor, welche Rolle bei der Bewertung klinischer Beobachtungen die Akzentsetzung durch ängstliche und sensible Eltern und, hiermit korrespondierend, durch den Hausarzt spielte. Kamen diese Kinder zur klinischen Aufnahme, so ergaben sich fast nie auffällige Befunde, und die Entlassung erfolgte innerhalb weniger Tage. Auffallend ist immerhin, daß das Register der Einweisungsdiagnosen in absteigender Reihe

auch hier bei schweren zerebralen Symptomen beginnend sich bis zur verstärkten Impfreaktion hin verjüngte.

Die postvaccinale Enzephalitis: Problematik der Diagnosestellung.

Wie schwierig es gerade bei Kleinkindern ist, die Diagnose einer direkten Schädigung des Zentralnervensystems durch das Impfvirus - also die einer postvaccinalen Enzephalitis (p.v.E.) - zu stellen, wurde des öfteren schon beschrieben (SCHLEUSSING; BERGER; ESSER; OTTO; SEITELBERGER; DOOSE und CARSTENSEN) und geht auch bereits aus unserer Aufstellung hervor. Oft ist die Sicherung einer klinischen Diagnose der p.v.E. nur aus der Katamnese möglich. Unseren Beobachtungen (Impfschadensmeldungen) kommt zugute, daß klinische Angaben in vielen Fällen noch Monate bis Jahre nach der Erstmanifestation vorliegen. Auf diese Weise ließen sich bei 82 (= 15,7%) der zwischen 1956 und 1964 in vorliegender Arbeit erfaßten Kinder der Impfschaden als postvaccinale Enzephalitis deuten. Hiervon starben 29 (= 35,5%) Kinder. PUNTIGAM und BERGER (1956) beobachteten bei ihren Kranken (1929 bis 1942) 28,6 Todesfälle nach einer postvaccinalen Enzephalitis. Bei 23 der 29 an postvaccinaler Enzephalitis verstorbenen Kinder konnte die Diagnose durch die Obduktion gesichert werden. Doch auch hier ergeben sich bei einer kritischen Bewertung der Befunde gewisse Zweifel in die Ausschließlichkeit einer histomorphologischen Diagnose, da in vielen Fällen nichts weiter vorlag als ein Hirnödem und Blutaustritte um die Gefäße - also ein spärlicher morphologischer Befund, wie er sich auch bei Kreislaufstörungen infolge einer infektiös-toxischen Schädigung der Kapillaren ergibt (hierzu s. Purpura cerebri S. 77). Die typische Ausbildung des histomorphologischen Bildes disseminierter perivenöser lymphozytärer Infiltrationen - nach der Pockenschutzimpfung die bisher einzig unangreifbare Sicherung einer Diagnose "postvaccinale Enzephalitis" (HERRLICH; BERGER) - ergab sich bei Kleinkindern nur in seltenen Fällen. So ist auch gerade der pathologische Anatom sehr oft gezwungen, die Diagnose einer postvaccinalen Enzephalitis durch den Ausschluß zu stellen: liegt ein Hirnödem oder eine purpura cerebri ohne morphologisch sichtbare, andere Ursache als der Pockenschutzimpfung vor, dann wird die

Diagnose "postvaccinale Enzephalitis" gestellt (SCHLEUSSING). Das Studium plötzlicher Todesfälle (MAHNKE; G. MÜLLER) zeigt jedoch, wie spärlich der morphologische Befund gerade bei Säuglingen sein kann, wie oft sich die sichtbaren Befunde verschiedener Aitiogenese decken und wieviele mehr oder weniger plausible Hypothesen zur Befriedigung des Kausalbedürfnisses Anwendung finden, wenn keine Pockenschutzimpfung als vorausgehendes Ereignis sich anbietet. So müssen zur Stützung einer Ursachenannahme mit der Pockenschutzimpfung auch die zeitlichen Verhältnisse berücksichtigt werden. Nach WEBER und LANGE kann nämlich eine postvaccinale Enzephalitis oder Enzephalopathie nur in der Zeit vom 4. bis 18. Tag p.V. angenommen werden. Somit beruht die Diagnose einer postvaccinalen Enzephalitis auf der Synopsis mehrerer Faktoren, von denen jeder einzelne für sich - und dies gilt oft selbst für die morphologischen Befunde! - für eine wissenschaftliche Betrachtung und Sicherung der Diagnose nicht befriedigen würden.

Diese letztliche Unsicherheit bei Annahme eines direkten Kausalzusammenhanges ließ es wert erscheinen, die anfänglich geschilderten "indirekten Zusammenhänge" - also Verschädigungen und nach der Pockenschutzimpfung hinzutretende Ereignisse - einer genaueren Betrachtung zu unterziehen: führen sie doch klinisch wie im pathologisch-anatomischen Bild zu beinahe der gleichen Symptomatik wie die direkte Schädigung des Zentralnervensystems durch die Pockenschutzimpfung. Dennoch scheint es, als ob hier Therapie und Prophylaxe mehr auszurichten vermögen als bei einer postvaccinalen Enzephalitis im engeren Sinne. Hieraus ergibt sich, daß bei der sich weitgehend ähnelnden Symptomatik zentralnervöser Beteiligungen nach der Pockenschutzimpfung stets nach mitverursachenden Faktoren zu fahnden ist - vielleicht daß der eine oder andere Faktor (z.B. eine bakterielle Superinfektion) der Behandlung zugänglich ist und somit aus dem Reigen der pathogenetischen Momente eliminiert werden kann. Nichts wäre demnach also falscher, als schon bei der Verdachtsdiagnose einer postvaccinalen Enzephalitis therapeutisch zu resignieren. Eine weitere Lehre ist aus der Kasuistik zu ziehen: bei sehr vielen

Kindern, bei denen es zu zentralnervösen Komplikationen kam, lag eine Vorschädigung des Zentralnervensystems vor (s. Tab. 2 und 4). Natürlich birgt eine allzu detaillierte Anamnesenerhebung die Gefahr in sich, daß in der Praxis flüssige Impftermine nicht mehr abgehalten werden können; ferner führt eine anamnestische Pedanterie, die nicht auf klinische Untersuchungen und Erfahrungen gestützt ist, zu einer Überzahl unberechtigter Zurückstellungen. Welche Mutter in der Sorge um ihr Kind wird sich nicht schließlich doch - sei es auch suggeriert - an irgendein Ereignis erinnern, das zur Zurückstellung führen kann? Dennoch hätte sich in einigen Fällen eine genauere Anamnesenerhebung gelohnt. Durch die Vorgeschichte, die von einer klinischen Untersuchung außerhalb des Impftermines zu ergänzen ist, hätte sich manche organische Vorschädigung des Zentralnervensystems aufdecken lassen; ein Impfschaden hätte folglich vermieden werden können. Jeder jedoch, der an Impfterminen teilgenommen hat, weiß, daß immer einige bei reflektierender Betrachtung vermeidbare Zwischenfälle in Wirklichkeit sich doch nicht umgehen lassen. Dies bedeutet jedoch keine Resignation.

#### Abschließende Betrachtung:

Es ist in diesem Zusammenhang reizvoll zu unterscheiden, wie zwei oder mehrere Faktoren gemeinsam wirken können und ein neues durchaus eigenständiges klinisches Bild ergeben können; dabei ist die konstante Voraussetzung der klinischen Abläufe stets die Impfreaktion. Dazu eignet sich, wie einleitend erwähnt, die Pockenschutzimpfung besonders gut, da sie mit ihrem Zeitpunkt und normiertem Ablauf als Beginn und prägender Faktor bekannt ist. Da die Reaktionsantworten des Körpers und besonders des Zentralnervensystems und Vegetativums auf die Vielfalt äußerer Einwirkungen naturgemäß beschränkt sein müssen, ergeben sich hier einerseits Krankheitsbilder, wie sie durch die Pockenschutzimpfung allein hervorgerufen werden können (direkter Zusammenhang), sodann aber solche, wie sie erst durch Zusammentreffen verschiedener pathogenetischer Faktoren zustandekommen (indirekter Zusammenhang). Und hierbei mag man wiederum erwägen, inwieweit nicht der am stärksten wirksame

pathogenetische Faktor im Spektrum mehrerer krankmachender Ursachen sich dem Krankheitsbild aufprägt, so daß bei ätiologischer Heterogenität hiermit der Anschein eines klinisch einheitlichen Krankheitsbildes erweckt wird. Mit dieser Betrachtung aber werden keine neuen und gesicherten Anhaltspunkte gewonnen; es treten vielmehr neue Fragen auf, und bereits vorhandene Zweifel in die Sicherheit klinischer und morphologischer Aussagen wurden bestärkt. Dies wird besonders deutlich bei der Schilderung einzelner kasuistischer Fälle - Erkrankungen, die sich in das bisherige Schema nur schwer einordnen ließen, die aber dennoch mit der Pockenschutzimpfung irgendwie in Zusammenhang stehen (s. Kapitel D). So führte die Betrachtung der vorliegenden kasuistischen Zusammenstellung zu einigen vielleicht nützlichen therapeutischen Anregungen. Noch mehr aber wurde deutlich, wie viele Fragen noch offen stehen und wie vielschichtig die mit der Pockenschutzimpfung verknüpften klinischen Bilder sind.

## Z u s a m m e n f a s s u n g

Durch Auswertung von 554 Krankengeschichten (Bayerische Landesimpfanstalt) wurde der Versuch unternommen, nach der Pockenschutzimpfung auftretende Komplikationen aufzugliedern und herauszufinden, welche Einflüsse und Faktoren den Ablauf der Vakzine-Virusinfektion abändern können. Diese Krankheitsbilder umfassen harmlose vorübergehende vegetative und zentralnervöse Funktionsstörungen und reichen bis zu den schwersten Entgleisungen aller Reaktionsmechanismen des Organismus. Zu diesen Faktoren gehören in erster Linie bakterielle Superinfektionen, Krankheiten, die kurz vor der Impfung stattgefunden haben (Vorkrankheiten), Vorschädigungen des Zentralnervensystems und andere Vorbelastungen, die die Resistenz des Organismus herabmindern (z.B. Rachitis).

Bei Kleinkindern treten infektiös-toxische Erscheinungen (infektiös-toxisches Syndrom) besonders deutlich und regelmäßig bei kombinierten Infekten auf (Bakterien-Virussynergismus). Häufig traten hier die Symptome von seiten des Zentralnervensystems in den Vordergrund der Krankheitserscheinungen, so daß die Bezeichnung "toxische Enzephalose" (infektiös-toxische Schädigung des Zentralnervensystems) berechtigt ist. Die Schwierigkeit der Abgrenzung einer "toxischen Enzephalose" von einer postvaccinalen Enzephalitis im engeren Sinne (direkte Alteration des Zentralnervensystems durch das Impfvirus) wurde diskutiert. Besondere Erwähnung fand die Änderung der Resistenzlage durch die Pockenschutzerstimpfung am speziellen Beispiel der Meningokokkenmeningitis. Die Phase der Resistenzsenkung konnte auf den 6. bis 18. Tag p.V., mit Grenzwerten vom 4. bis 21. Tag p.V., eingengt werden.

Literaturverzeichnis

1. ARNOLD, O.H.: Der Internist 3, 549 (1962).  
"Die Therapie des Kreislaufver-  
sagens bei Infektionskrankheiten".
2. BERGER, K.: Wien. med. Wschr. 114, 249 (1964).  
"Todesfälle und Pockenschutzimp-  
fung".
3. BICKEL, G.: Méd. et hyg. (Schwz). 15, 551 (1957).  
"Le traitement du "syndrome malin"  
des maladies infectieuses".
4. BODECHTEL, G.: Handbuch der inn. Med., Springer-  
Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg  
1953, V. Band, 2. Teil, S. 302.  
"Die Erkrankungen des Rückenmarkes,  
einschließlich Multiple Sklerose u.  
Neurofibromatose Recklinghausen".  
A. Die infektiös-toxischen Prozesse.
5. BODECHTEL, G.: G. Thieme, Stuttgart. "Differen-  
tialdiagnose neurolog. Krankheits-  
bilder". 1958.
6. BRAUN, O.H., BUCKE, B., Dtsch. med. Wschr. 88, 1845 (1963).  
KIENITZ, M., MARGRET, W., "Beitrag zur Ätiologie der Staphy-  
und A. WINDORFER: lokokkenpneumonie des Säuglings".
7. DONALD, D.M.: The Amer. Rev. of Tuberculosis and  
Pulmonary Dis. 79, 440 (1959).  
"The Pathology of 1957 (Asian) In-  
fluenza".
8. DOOSE, H., und Med. Welt, Nr. 29, 1542 (1962).  
H. CARSTENSEN: "Klinische und LEG-Verlaufsbeob-  
achtungen bei postvaccinaler En-  
zephalitis und Enzephalopathie".
9. EHRENGUT, W., und Öff. Gesundh.-Dienst 19, 64 (1957).  
H. RÜSTOW: "Zusammenhänge zwischen Pocken-  
schutzimpfung und Poliomyelitis".

10. ELLIOT, W.D.: The Lancet (GB) II, 1053 (1959).  
"Vaccinial osteomyelitis".
11. ESSER, A.: Virch. Arch. 278, 200 (1931).  
"Die Hirnschädigungen nach Pockenschutzimpfung".
12. FEHRINGER, W.: Inaug. Diss. München 1959. "Zur Frage parallergischer Vorgänge nach der Pockenschutzimpfung".
13. FREUND, J.: Ärtzt. Mitt. 34, 1195 (1959).  
"Vegetative Regulationsstörungen in der Kinderpraxis".
14. FRICK, E.: Dtsch. med. Wschr. 82, 2229 (1957).  
"Allergie und Nervensystem".
15. GÄDECKE, R.: Z. Kinderheilk. 76, 251 (1955).  
"Beitrag zum Problem der "Aktivierungshypothese" postvaccinaler Infektionskrankheiten".
16. GIBBS, F.A., GIBBS, E.L., Arch. of Neurology 10, 1 (1964).  
SPIES, H.W., and P.R. CARPENTER: "Common Types of Childhood Encephalitis".
17. GROTH, A.: Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 49, 580 (1935). "Die Schwankungen im Ablauf der vaccinalen Infektion, ihre Anomalien und Komplikationen".
18. HERRLICH, A.: Handbuch der Schutzimpfungen, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1965.
19. HOERING, F.O.: Arch. Klin. Med. 195, 268 (1949).  
"Parallergische Reaktion als auslösender Faktor bei Viruskrankheiten".
20. HOERING, F.O.: Klinische Infektionslehre, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.

21. HOHENSTEIN, H.: Med. Klinik, 58, S. 1555 (1962).  
"Die Bedeutung des neuralen Faktors bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen".
22. JUNG, R.: Handbuch der Inneren Medizin, Springer-Verlag 1953, Band V/1.  
"Die Tätigkeit des Nervensystems".
23. KEITEL, W.: Dtsch. Gesundh.-Wesen. 13, 227 (1958). "Beobachtungen zum klinischen Bild der Grippeepidemie 1957".
24. KELLER, W.: Acta paediat. 43, 412 (1954).  
Zit. nach Stickl, H., Schmidt, E., und N. Colakov: Z. Kinderheilk. 89, 367 (1964). "Zentralnervöse und vegetative Störungen als Folge von Infektionskrankheiten".
25. LENTZ, O., und H.A. GINS: Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung, Berlin: Schoetz 1927.
26. LEOPOLD, P.G.: Z. ges. Inn. Med. 14, 996 (1959).  
"Bemerkungen zur Virusgrippe in Leipzig 1957 - 1959".
27. LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1959.
28. LYON, E.: Allergie und Asthma 3, 229 (1957).  
"Viruskrankheiten und Hyperergie".
29. MAHNKE, P.F.: Dtsch. med. Wschr. 88, 1633 (1963).  
"Latente Zytomegalieinfektion und Vakzination".
30. MICKERSON, J.N.: The Lancet (GB) p. 1118 (1959).  
"Influenca pituitary Depression".
31. MILLER, W.R., and A.J. JAY: Arch. int. Med. 109, 276 (1962).  
"Staphylococcal Pneumonia in Influenza".

32. MÜLLER, G.: Dtsch. med. Wschr. 89, 1828 (1964).  
"Zur Morphologie der akuten hyperpyretischen Toxikose".
33. MORO, E., und W. KELLER: Dtsch. med. Wschr. 52, 433 (1926).  
"Zur Analyse der Hautallergie nach kombinierter Impfung mit Tuberkulin und Kuhpockenlymphe".
34. ODENTHAL, H.: Dtsch. med. Wschr. 85, 2098 (1960).  
"Probleme der Staphylokokken-Infektionen im Bereich der inneren Medizin".
35. v. OLDERSHAUSEN, H.F.: Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.  
65. Kongr. 1959, P. 780, Kat. CXI.  
"Zur Klinik zentralnervöser Grippekomplikationen".
36. v. OLDERSHAUSEN, H.F.,  
und W. MARSCH: Z. f. klin. Med. 156, 169 (1959).  
"Zum klinischen Bild der Grippeepidemie 1957/58" (Berlin).
37. OPITZ, E., und  
M. SCHNEIDER: Ergebn. Physiol. 46, 126 (1950).  
"Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus der Mangelwirkung".
38. ORGLER, A.: Jb. Kinderheilk. 100, 243 (1922).  
"Über begleitende Angina".
39. OTTO, H.S.: Med. Klinik 58, 922 (1963).  
"Beitrag zur postvaccinalen Enzephalitis".
40. PARROT, R.H., HUAN WHA  
KIM, VARGOSKO, A.J.,  
and R.M. CHANOCK: The Journal of Pediatrics 61, 205  
(1962). "Serious Respiratory Tract  
Illness as a Result of Asian Influenza and Influenza B Infections in Children".
41. PEETE, H.: Mschr. Kinderheilk. 100, 155 (1952).  
"Die abakteriellen Meningoenzephalomyelitiden".

42. PIRQUET, C. v.: Leipzig und Wien: F. Denticke  
1907. "Klinische Studien über  
Vaccination und vaccinale Allergie".
43. PUNTIGAM, F., und  
K. BERGER: Wien. med. Wschr. 106, 66 (1956).  
"Über die Häufigkeit von Folge-  
zuständen nach Enzephalitis post  
vaccinationem".
44. RIEGEL, K., und  
A. KOSSEL: Dtsch. med. Wschr. 89, 1821 (1964).  
"Die akute hyperpyretische Toxi-  
kose des älteren Säuglings".
45. ROUX, E.: Zit. nach Stickl, H.: Dtsch. med.  
Wschr. 88, 639 (1963). "Gibt es  
ein Virustoxin?".
46. SCHLEUSSING, H.: Fortschr. d. Med. 71, 327 (1953).  
"Über Frühstadien postvaccinaler  
Enzephalomyelitiden". Handbuch  
der Schutzimpfungen, Springer-  
Verlag Berlin-Heidelberg-New-  
York 1965.
47. SCHMIDT, E.: Zit. nach Stickl, H., Schmidt,  
E., und N. Colakov: Z. Kinder-  
heilk. 89, 367 (1946). "Zentral-  
nervöse und vegetative Störungen  
bei Kindern als Folge von Infek-  
tionskrankheiten".
48. SCHNEIDER, M.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 162, 113  
(1950). "Die Physiologie der Hirn-  
durchblutung".
49. SCHNEIDER, M., und  
H. Rein: "Die Physiologie des Menschen".  
XII. Auflage, Springer-Verlag  
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.
50. SCHWARZ, J.H.: Arch. psych. und Z. ges. Neurolo-  
gie 203, 137 (1962). "Über EEG-  
Veränderungen bei hypoxydotischen  
Störungen des Gehirns".

51. SCHWARZ, J.H.: Intern. EEG-Sympos., Jena 1959.
52. SEITELBERGER, F.: Wien. med. Wschr. 114, 279 (1964)  
"Veränderung des ZNS durch Impf-  
komplikationen".
53. SEWALL: Zit. nach A. Herrlich: Handbuch  
der Schutzimpfungen, Springer-  
Verlag Berlin-Heidelberg-New-York  
1965.
54. SKANSE, B., and  
G. MIÖRNER: The Lancet (GB) 1121 (1959).  
"Asian Influenza with Adrenocor-  
tical insufficiency".
55. SOLITO: Zit. nach A. Herrlich: Handbuch  
der Schutzimpfungen, Springer-  
Verlag Berlin-Heidelberg-New-York  
1965.
56. STICKL, H.: Z. Kinderheilk. 84, 77 (1960).  
"Kombinierte Toxinwirkungen bei  
Virus- und Bakterienerkrankungen".
57. STICKL, H.: Dtsch. med. Wschr. 88, 639 (1963).  
"Gibt es ein Virustoxin?".
58. STICKL, H., SCHMIDT, E., Z. Kinderheilk. 89, 367 (1964).  
und N. COLAKOV: "Zentralnervöse und vegetative  
Störungen als Folge von Infek-  
tionskrankheiten".
59. TZSCHENTKE, E.: Inaug. Diss. München 1962. "Über  
Lungenentzündungen nach Pocken-  
schutzimpfungen".
60. VIVELL, O., und  
D. KIENAST: Arch. f. Kinderheilk. 171, 229  
(1964). "Enzephalo-Enteritis  
acuta infectiosa".
61. de VRIES, E.: Congress Neuropathol., London  
1955. "Is post-vaccinal enceph-  
alitis an entity as seen by a neu-  
ropathologist?". Proc. 2nd. Int.  
Congress Neuropath., London 1955,  
Amsterdam: Part I, pp. 191-195 (1956)

62. de VRIES, E.: Amsterdam, London, New York, Princeton: Elsevier Publ. Comp. 1960. "Postvaccinial Perivenous Encephalitis".
63. de VRIES, E.: Ned. T. Geneesk. 108, 2061 (1964). "Plötzlicher Tod nach Pockenvaccination bei sehr jungen Kindern".
64. WEBER, G., und J. LANGE: Dtsch. med. Wschr. 86, 1461 (1961). "Zur Variationsbreite der Inkubationszeiten postvaccinaler zerebraler Erkrankungen".
65. ZÜLCH, K.J.: Dtsch. Z. Nervenheilk., 162, 253\ (1950). "Bauplan und Leistung des peripheren vegetativen Nervensystems".

Herrn Professor Dr. A. Herrlich danke ich für die zur Verfügung gestellten Unterlagen aus dem Archiv der Bayerischen Landesimpfanstalt.

Herrn Privatdozent Dr. H. Stickl danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die hilfsbereite Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.



### Lebenslauf

Am 28. März 1941 wurde ich als Tochter des Dipl.-Ing. Bernd Helming und seiner Frau Anneliese, geb. Vienenkötter, in Dessau geboren. Nach Absolvierung der Volksschule vom Frühjahr 1947 bis 1951 besuchte ich das private neusprachliche Mädchengymnasium in Ahlen/Westfalen, wo ich im März 1960 das Abitur bestand. Im Sommersemester 1960 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München. Nach dem Vorphysikum im Frühjahr 1961 setzte ich mein Studium in Tübingen fort und bestand dort im Herbst 1962 das Physikum. Seit dem Wintersemester 1962/63 studiere ich wieder in München





